MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrGENOTROPIN^MD GoQuick^MC

Somatropine (d'origine recombinante) pour injection
Poudre lyophilisée pour reconstitution
Stylo prérempli GoQuick contenant 5 mg, 5,3 mg ou 12 mg

et

PrGENOTROPIN^MD MiniQuick^MC

Somatropine (d'origine recombinante) pour injection
Poudre lyophilisée pour reconstitution
Seringue préremplie MiniQuick contenant 0,2 mg, 0,4 mg, 0,6 mg, 0,8 mg, 1,0 mg, 1,2 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 1,8 mg ou 2,0 mg

Hormone de croissance humaine

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'approbation :
20 janvier 2015

Numéro de contrôle : 178688

Table des matières

PrGENOTROPIN^MD GoQuick^MC
et
PrGENOTROPIN^MD MiniQuick^MC

Somatropine (d'origine recombinante) pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	**Présentation et teneur**	**Excipients d'importance clinique**
Injection sous-cutanée	Seringue unidose contenant 0,2 mg, 0,4 mg, 0,6 mg, 0,8 mg, 1,0 mg, 1,2 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 1,8 mg ou 2,0 mg de poudre stérile et un diluant.	Aucun *Pour la liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*
	Stylo multidose prérempli jetable contenant 5 mg, 5,3 mg ou 12 mg de poudre stérile et un diluant.	métacrésol *Pour la liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*

DESCRIPTION

GENOTROPIN (somatropine pour injection) est une hormone polypeptidique produite par recombinaison génétique et comptant 191 résidus d'acides aminés. Sa masse moléculaire est de 22 124 daltons et son point isoélectrique (pH), de 5,0. La séquence d'acides aminés du produit est identique à celle de l'hormone de croissance hypophysaire humaine (GH). GENOTROPIN est synthétisé à partir d'une souche de la bactérie *Escherichia coli* modifiée par l'ajout du gène codant pour l'hormone de croissance humaine.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

GENOTROPIN (somatropine pour injection) est indiqué dans les cas suivants :

Enfants

GENOTROPIN est indiqué pour le traitement à long terme des enfants qui présentent un retard de croissance imputable à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance (déficit en GH). Les autres causes de petite taille doivent être écartées.

Retard de croissance intra-utérin (RCIU)

GENOTROPIN est indiqué pour le traitement du retard de croissance (score Z pour la taille < −2) chez les enfants de petite taille à la naissance en regard de l'âge gestationnel (poids et/ou taille à la naissance < −2 écarts types) qui ne sont pas parvenus à rattraper leur retard (score Z pour la vitesse de croissance staturale [VCS] < 0 pendant la dernière année) entre l'âge de 2 et 4 ans ou plus tard.

Syndrome de Turner

GENOTROPIN est indiqué pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner chez les filles dont les épiphyses ne sont pas soudées.

Petite taille idiopathique

GENOTROPIN est indiqué pour le traitement à long terme de la petite taille idiopathique, ou non imputable à un déficit en GH, définie par un score Z < −2,25 et associée à une vitesse de croissance peu susceptible de permettre à l'enfant d'atteindre une taille normale à l'âge adulte, lorsque la démarche diagnostique a exclu les autres causes de petite taille, qui devraient faire l'objet de modalités de surveillance ou de traitement différentes. Le traitement par GENOTROPIN dans cette indication doit être réservé aux patients dont les épiphyses ne sont pas soudées.

Adultes

GENOTROPIN (somatropine [d'origine recombinante] pour injection) est indiqué à titre d'hormonothérapie substitutive de l'hormone de croissance chez les adultes ayant un déficit en hormone de croissance qui répondent à l'un des deux critères suivants :

Déficit acquis à l'âge adulte : Les patients doivent présenter un déficit en hormone de croissance secondaire à une maladie de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, à une intervention chirurgicale, à une radiothérapie ou à un traumatisme, avec ou sans autres déficits hormonaux (hypopituitarisme); ou

Déficit acquis pendant l'enfance : Les patients doivent présenter depuis l'enfance un déficit en hormone de croissance découlant d'un état congénital, héréditaire, acquis ou encore de facteurs idiopathiques.

Les patients qui, en raison d'un déficit en hormone de croissance, ont commencé à prendre de la somatropine alors qu'ils étaient enfants doivent être réévalués une fois leurs épiphyses soudées avant de poursuivre le traitement à la dose réduite recommandée chez l'adulte en cas de déficit en hormone de croissance. Selon les normes en vigueur, le déficit en hormone de croissance doit être confirmé dans tous les cas par un test de stimulation approprié sauf : 1) chez les patients ayant de multiples déficits en hormones hypophysaires en raison d'un trouble organique; et 2) chez les patients présentant un déficit congénital/héréditaire en hormone de croissance.

<u>Personnes âgées</u>

L'efficacité et l'innocuité de GENOTROPIN n'ont pas été évaluées chez des patients de 65 ans et plus dans le cadre des études cliniques (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Populations particulières</u>, Personnes âgées**).

CONTRE-INDICATIONS

GENOTROPIN (somatropine pour injection) est contre-indiqué en cas d'activité néoplasique. Le patient ne doit présenter aucune lésion intracrânienne évolutive, et doit avoir terminé le traitement antitumoral avant de commencer à prendre GENOTROPIN. L'administration de GENOTROPIN doit être interrompue en présence de signes de croissance tumorale.

L'hormone de croissance ne doit pas servir à stimuler la croissance des enfants dont les épiphyses sont soudées.

La somatropine est contre-indiquée chez les patients atteints de rétinopathie diabétique proliférante évolutive ou non proliférante grave.

GENOTROPIN est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie aiguë grave consécutive à une intervention à cœur ouvert, à une chirurgie abdominale, à des traumas accidentels multiples ou à une insuffisance respiratoire aiguë (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

GENOTROPIN est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à l'un ou l'autre de ses ingrédients.

GENOTROPIN est contre-indiqué chez les patients atteints du syndrome de Prader-Willi en présence d'obésité sévère, d'antécédents d'obstruction des voies respiratoires supérieures ou d'apnée du sommeil, ou d'une insuffisance respiratoire grave. Des cas de mort subite ont été rapportés lors de l'administration de somatropine à de tels patients. GENOTROPIN n'est pas indiqué pour le traitement des enfants ayant un retard de croissance dû à un syndrome de Prader-Willi confirmé par des tests génétiques (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**).

On ne doit pas utiliser les préparations à base d'hormone de croissance contenant du métacrésol chez les patients hypersensibles à cet agent de conservation (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **<u>Généralités</u>**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
• **Des cas de mortalité associés à l'administration de somatropine ont été rapportés chez des enfants atteints du syndrome de Prader-Willi qui présentaient au moins un des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'insuffisance respiratoire ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire non caractérisée (c'est-à-dire non diagnostiquée au préalable ou légèrement symptomatique) (*voir* CONTRE-INDICATIONS *et* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles congénitaux).**   • **Le traitement par GENOTROPIN doit se faire sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge du déficit en hormone de croissance. Toute substitution de marque de somatropine doit se faire avec prudence et uniquement sous surveillance médicale.**   • **Une fois reconstitué, GENOTROPIN ne doit être utilisé que si la solution est limpide et exempte de particules (*voir* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).**

Généralités

Les patients et les aidants chargés d'administrer GENOTROPIN devraient être formés et initiés à la bonne utilisation de ce médicament par un médecin ou un autre professionnel de la santé dûment qualifié.

Les présentations GENOTROPIN GoQuick contenant 5 mg, 5,3 mg ou 12 mg de poudre lyophilisée renferment du *m*-crésol (métacrésol), et ne conviennent pas aux patients hypersensibles à cet agent de conservation. Les présentations GENOTROPIN MiniQuick sont sans agent de conservation.

La myosite est un effet indésirable très rare pouvant être lié au *m*-crésol. En présence de myalgie ou de douleur démesurée au point d'injection, on devrait envisager la possibilité d'une myosite et, le cas échéant, opter pour une présentation de somatropine ne contenant pas de *m*-crésol.

GENOTROPIN peut être administré dans la cuisse, la fesse ou l'abdomen; il faut faire la rotation quotidienne des points d'injection pour diminuer les risques de lipoatrophie.

On recommande de mesurer régulièrement le taux d'IGF-1 (facteur de croissance insulinomimétique de type 1) et de le maintenir à l'intérieur des limites de la normale pour l'âge et le sexe du patient.

Pour éviter toute transmission de maladie, les cartouches GENOTROPIN doivent être réservées à l'usage d'une seule personne.

Maladie aiguë grave

On a rapporté une hausse de la mortalité après un traitement par la somatropine à des doses pharmacologiques chez des patients atteints d'une maladie aiguë grave consécutive à une intervention à cœur ouvert, à une chirurgie abdominale ou à des traumas accidentels multiples, ou qui souffraient d'insuffisance respiratoire aiguë (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**). L'innocuité de la poursuite du

traitement par la somatropine en pareils cas dans une indication approuvée n'a pas été établie. Il convient donc d'évaluer les bienfaits escomptés de la poursuite du traitement en fonction des risques qu'elle comporte.

Deux essais comparatifs avec placebo ont permis d'évaluer les effets de GENOTROPIN sur le rétablissement de 522 malades adultes en phase critique par suite d'une intervention à cœur ouvert, d'une chirurgie abdominale, de multiples traumas accidentels ou d'une insuffisance respiratoire aiguë s'étant compliqués. Le taux de mortalité s'est révélé plus élevé chez les patients qui avaient reçu des doses quotidiennes de 5,3 ou de 8 mg de GENOTROPIN que chez les sujets témoins (42 % vs 19 %). En se fondant sur ces renseignements, on devrait éviter l'emploi de GENOTROPIN chez de tels patients.

Carcinogenèse et mutagenèse

Aucune étude de carcinogenèse n'a porté sur l'hormone de croissance humaine recombinante (rhGH). Comme elle est identique à l'hormone endogène et se veut une hormonothérapie substitutive, la rhGH ne devrait pas avoir d'effet carcinogène chez l'humain. Une batterie de tests, incluant le test d'Ames, un test visant à mettre en évidence le risque de lésions chromosomiques et une analyse de mutagenèse sur des cellules mammaliennes (L5178Y) in vitro et sur des cellules de moelle osseuse de rats, n'a révélé aucun potentiel mutagène.

Des cas de leucémie ont été signalés à la suite d'un traitement par une hormone de croissance d'origine hypophysaire ou produite par recombinaison génétique (somatrem ou somatropine) chez un petit nombre de patients qui présentaient un déficit en hormone de croissance. D'après les données dont ils disposent à l'heure actuelle, les experts ne peuvent conclure que l'hormonothérapie soit en cause.

Les patients traités par l'hormone de croissance peuvent être davantage exposés aux néoplasmes.

Néoplasmes

Les patients ayant une tumeur préexistante ou un déficit en hormone de croissance secondaire à une lésion intracrânienne devraient être examinés fréquemment pour vérifier si le processus morbide sous-jacent évolue ou récidive.

La littérature clinique n'a mis en évidence aucun lien entre l'hormonothérapie substitutive par la somatropine et la récidive de tumeurs du système nerveux central (SNC) ou l'apparition de tumeurs extracrâniennes chez les enfants. Cela dit, on a signalé que le risque d'apparition d'un second néoplasme était plus élevé chez les survivants d'un cancer infantile traités par la somatropine après un premier néoplasme. La plupart du temps, ce second néoplasme prenait la forme d'une tumeur intracrânienne, plus précisément d'un méningiome, en particulier chez les patients soumis à une radiothérapie de la tête. En ce qui concerne les adultes, on ne sait pas s'il existe un lien entre l'hormonothérapie substitutive par la somatropine et la récidive de tumeurs du SNC. On doit exercer une surveillance attentive des lésions cutanées afin de déceler toute transformation maligne.

Épiphyses soudées

La somatropine ne doit pas servir à stimuler la croissance des enfants dont les épiphyses sont soudées.

Le traitement des troubles de croissance chez l'enfant par l'administration d'hormone de croissance doit être interrompu dès l'atteinte d'une taille adulte satisfaisante ou la soudure des épiphyses.

Troubles congénitaux

Des cas de mortalité associés à l'administration d'hormone de croissance ont été rapportés chez des enfants atteints du syndrome de Prader-Willi qui présentaient au moins un des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'insuffisance respiratoire ou d'apnée du sommeil, ou encore infection respiratoire non caractérisée. L'appartenance au sexe masculin pourrait aussi constituer un facteur de risque (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome de Prader-Willi :

Avant d'amorcer le traitement par la somatropine, on doit examiner les patients atteints du syndrome de Prader-Willi afin de déceler tout signe d'obstruction des voies respiratoires supérieures ou d'apnée du sommeil.

Si un patient montre des signes d'obstruction des voies respiratoires supérieures (y compris l'apparition ou une intensification du ronflement) et/ou se met à faire de l'apnée du sommeil pendant le traitement par la somatropine, on devra interrompre ce dernier et traiter le patient en conséquence.

On devrait instaurer des mesures efficaces de contrôle du poids chez tous les patients atteints du syndrome de Prader-Willi traités par la somatropine, et surveiller l'apparition de tout signe d'infection respiratoire, laquelle devra être diagnostiquée le plus tôt possible et traitée de façon énergique (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

GENOTROPIN N'est PAS indiqué au Canada pour le traitement d'un retard de croissance dû à un syndrome de Prader-Willi confirmé par des tests génétiques.

Syndrome de Turner :

Une hypertension intracrânienne risque davantage de se produire chez les patientes atteintes du syndrome de Turner. On devra donc rechercher les signes et les symptômes d'hypertension intracrânienne chez ces patientes puis les traiter, le cas échéant, avant l'instauration du traitement par la somatropine.

Le syndrome de Turner augmente le risque d'apparition de troubles de l'oreille et de l'audition. Il faut donc surveiller l'apparition d'une otite moyenne ou de tout autre trouble auriculaire avant et pendant le traitement par la somatropine (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Comme les patientes atteintes du syndrome de Turner présentent un risque de troubles cardiovasculaires (hypertension, accident vasculaire cérébral ou dilatation, anévrisme et dissection de l'aorte), l'apparition ou l'aggravation de tels troubles doit faire l'objet d'une surveillance étroite avant et pendant le traitement par la somatropine.

Les patientes atteintes du syndrome de Turner sont naturellement prédisposées aux maladies thyroïdiennes auto-immunes. On devra donc leur faire subir des épreuves de la fonction thyroïdienne à intervalles réguliers et les traiter de façon appropriée (*voir* **Système endocrinien et métabolisme**).

Remarque : Des anomalies squelettiques, incluant la scoliose, sont fréquemment observées chez les patientes atteintes du syndrome de Turner non traitées.

Risque de pharmacodépendance

GENOTROPIN n'est pas considéré comme un médicament susceptible de créer une pharmacodépendance. Comme il n'a pas d'effet stimulant, dépresseur ou hallucinogène sur le système nerveux central, on ne s'attend pas à ce qu'il provoque une dépendance physique ou psychologique.

Risque de mauvaise utilisation : L'utilisation inadéquate de la somatropine dans des indications autres que celles pour lesquelles elle est approuvée peut avoir des conséquences néfastes sur la santé, significatives sur le plan clinique.

Système endocrinien et métabolisme

Les patients diabétiques ou intolérants au glucose qui sont sous somatropine doivent être suivis de près, puisqu'un réglage de la dose de leur antidiabétique pourrait s'imposer.

La somatropine peut réduire la sensibilité à l'insuline, en particulier à doses élevées chez les patients qui présentent des facteurs de risque de diabète tels que l'obésité, le syndrome de Turner ou des antécédents familiaux de diabète, chez ceux qui reçoivent de fortes doses de corticostéroïdes et chez les patients intolérants au glucose ou diabétiques. En réduisant la sensibilité à l'insuline, le traitement par la somatropine pourrait révéler une intolérance au glucose non encore diagnostiquée ou un diabète manifeste. Il convient par conséquent de surveiller les signes d'anomalie du métabolisme du glucose et/ou de diabète. Des nouveaux cas de diabète de type 2 ont été rapportés chez des enfants et des adultes sous somatropine.

L'administration de somatropine chez des patients atteints d'hypopituitarisme exige une surveillance étroite de l'hormonothérapie substitutive classique.

La somatropine peut augmenter la conversion extrathyroïdienne de la thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3) et, par conséquent, révéler une hypothyroïdie débutante. Si l'hypothyroïdie n'est pas traitée adéquatement, elle pourrait nuire aux effets de la somatropine, d'où l'importance d'évaluer la fonction thyroïdienne du patient avant le début du traitement par la somatropine, puis au moins une fois par année ou plus régulièrement par la suite.

Remarque concernant les effets potentiels de la somatropine sur le métabolisme des glucocorticoïdes : L'enzyme microsomale 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11βHSD-1) est essentielle à la conversion de la cortisone en cortisol, son métabolite actif, dans les tissus hépatiques et les tissus adipeux. L'hormone de croissance endogène et la somatropine exogène inhibent l'activité de cette enzyme. C'est pourquoi le déficit en hormone de croissance est associé à une hausse relative de l'activité de la 11βHSD-1 et, par conséquent, du cortisol sérique. Inversement, le traitement par la somatropine peut inhiber l'activité de la 11βHSD-1 et ainsi provoquer une baisse relative des concentrations sériques de cortisol.

Par ailleurs, la somatropine pourrait accroître l'activité de la CYP3A4, isoenzyme du cytochrome P450 participant au catabolisme des glucocorticoïdes, et ainsi abaisser les concentrations sériques de cortisol. Étant donné que la somatropine pourrait à la fois inhiber la 11βHSD-1 (enzyme essentielle à la production de cortisol) et stimuler l'activité de la CYP3A4 (isoenzyme participant à la dégradation

du cortisol), une surveillance attentive des concentrations sériques de cortisol s'impose chez tous les patients sous somatropine qui suivent un traitement concomitant par un glucocorticoïde.

En agissant sur les enzymes intervenant dans le métabolisme du cortisol, la somatropine pourrait mettre en évidence une insuffisance surrénale centrale (secondaire) non diagnostiquée, et l'instauration d'un traitement substitutif par des glucocorticoïdes pourrait s'avérer nécessaire. Par ailleurs, les patients ayant reçu un diagnostic d'insuffisance surrénale (primaire ou secondaire) qui sont déjà sous glucocorticoïdes pourraient devoir en augmenter les doses d'entretien ou les doses administrées en situation de stress une fois mis en route le traitement par la somatropine, surtout s'ils prennent de l'acétate de cortisone ou de la prednisone, dont la conversion en métabolites biologiquement actifs dépend de l'activité de la 11βHSD-1 (*voir* **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Rétention hydrique

Chez l'adulte, l'hormonothérapie substitutive par la somatropine peut occasionner une rétention hydrique, dont les manifestations cliniques sont généralement transitoires et liées à la dose.

Système immunitaire

Réactions allergiques locales :

Les patients sous somatropine peuvent connaître une rougeur, un œdème, une douleur, une inflammation et des démangeaisons au point d'injection (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

De façon générale, ces réactions mineures s'estompent pour la plupart en quelques jours ou quelques semaines. Elles peuvent se produire si l'injection n'est pas pratiquée correctement (irritants dans le nettoyant pour la peau ou mauvaise technique d'injection) ou si le patient est allergique à la somatropine ou à l'un ou l'autre des excipients entrant dans la composition du produit (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Il peut arriver, en de rares occasions, que l'administration sous-cutanée de somatropine provoque une lipoatrophie ou une lipohypertrophie. La rotation régulière des points d'injection peut contribuer à réduire ou à prévenir de telles réactions.

Les patients doivent être avisés de consulter leur médecin s'ils observent l'une ou l'autre des manifestations décrites précédemment.

Les réactions au point d'injection peuvent, dans de rares cas, nécessiter l'interruption du traitement par la somatropine.

Réactions allergiques générales :

Comme c'est le cas avec n'importe quelle protéine, des réactions allergiques locales ou générales sont possibles. Il faut en informer les patients et/ou leurs parents, et leur recommander, le cas échéant, de consulter un médecin sans tarder.

Ces réactions peuvent se caractériser par une éruption cutanée généralisée (s'accompagnant d'un prurit), un essoufflement, une respiration sifflante, un œdème angioneurotique et une chute de la tension artérielle (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Les réactions allergiques généralisées graves, comme les réactions anaphylactiques, peuvent mettre la vie du patient en danger (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

En cas de réaction d'allergie ou d'hypersensibilité grave, il faut cesser immédiatement d'administrer la somatropine et instaurer un traitement approprié.

Production d'anticorps :
Un faible pourcentage de patients peut produire des anticorps contre la somatropine et, de ce fait, répondre moins bien au traitement (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Les patients qui ont déjà eu une réaction allergique à d'autres produits à base de somatropine pourraient avoir une réaction allergique à GENOTROPIN.

Hypertension intracrânienne
Une hypertension intracrânienne s'accompagnant d'un œdème papillaire, d'une altération de la vision, de céphalées, de nausées et/ou de vomissements a été signalée chez un petit nombre de patients traités par des produits à base d'hormone de croissance. Les symptômes apparaissent généralement au cours des huit premières semaines du traitement. Dans tous les cas rapportés, les signes et les symptômes associés à l'hypertension intracrânienne ont disparu après l'arrêt du traitement ou une réduction de la dose d'hormone de croissance. Un examen du fond de l'œil est recommandé lors de l'instauration de l'hormonothérapie et à intervalles réguliers par la suite. Si l'examen révèle un œdème papillaire, l'administration de la somatropine devra être interrompue. Si une hypertension intracrânienne associée à la somatropine est diagnostiquée, l'administration de somatropine pourra reprendre à plus faibles doses, une fois disparus les signes et symptômes d'hypertension. Les patientes atteintes du syndrome de Turner pourraient être davantage exposées à l'hypertension intracrânienne.

Appareil locomoteur
Des malaises musculosquelettiques (douleur, œdème et/ou raideur) peuvent survenir pendant le traitement par la somatropine (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**) et disparaître spontanément ou après un traitement antalgique ou une réduction de la dose (*voir* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Une enflure des mains et des pieds est possible pendant le traitement par la somatropine, et peut entraîner un syndrome du canal carpien; ce syndrome peut être atténué par une diminution de la dose de somatropine.

Rien n'indique que la somatropine favorise l'apparition d'une scoliose. Chez l'enfant, toutefois, une poussée de croissance pourrait aggraver une scoliose préexistante. Comme la somatropine accélère la vitesse de croissance, une surveillance s'impose chez les patients ayant des antécédents de scoliose.

La fréquence de l'épiphysiolyse fémorale supérieure peut augmenter en présence de troubles endocriniens (y compris le déficit en hormone de croissance chez l'enfant, le syndrome de Turner et l'hypothyroïdie) ou d'une poussée de croissance. Tout enfant chez qui l'on observe un début de claudication ou qui se plaint de douleur à la hanche ou au genou alors qu'il est sous somatropine doit être examiné avec soin (*voir* **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Pancréatite

De rares cas de pancréatite ont été rapportés chez des enfants et des adultes qui recevaient de la somatropine. Selon certaines données, le risque chez les enfants serait plus élevé que chez les adultes. On doit envisager la possibilité d'une pancréatite chez tout patient traité par la somatropine qui ressent des douleurs abdominales intenses et persistantes, surtout s'il s'agit d'un enfant.

Altération de la fonction rénale/hépatique/biliaire/pancréatique
Il peut être nécessaire de régler la dose de somatropine en cas d'altération de la fonction rénale, hépatique, biliaire et/ou pancréatique.

Études de reproduction
Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée quant aux effets de GENOTROPIN sur la fonction de reproduction (*voir* **Populations particulières, Femmes enceintes**).

Les études de reproduction menées chez des rates et des lapines pendant l'organogenèse n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs sur le fœtus. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a cependant été menée chez des femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire les effets chez l'humain, ce médicament ne doit être employé durant la grossesse que s'il est manifestement nécessaire.

Renseignements destinés aux patients

Les patients et/ou leurs aidants doivent être informés des avantages du traitement par GENOTROPIN et de ses inconvénients possibles, y compris ses effets indésirables. Il est à noter que les effets bénéfiques du traitement doivent l'emporter sur la survenue éventuelle, quoique rare, d'effets indésirables graves.

Si le médecin juge qu'une administration à domicile est souhaitable, les patients doivent recevoir des consignes concernant l'utilisation des dispositifs d'injection ainsi que des renseignements pertinents au sujet de la conservation et du transport du produit, notamment (*voir* **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR, MODE D'EMPLOI**).

Populations particulières

Femmes enceintes :
Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'emploi de GENOTROPIN chez la femme enceinte. Par conséquent, l'innocuité de GENOTROPIN n'a pas été établie chez cette population. Comme on ne sait pas si GENOTROPIN peut nuire au fœtus, il devrait être administré à une femme enceinte seulement si les bienfaits escomptés l'emportent nettement sur les risques, et uniquement sous surveillance médicale.

Il faut aviser les patientes d'informer leur médecin si elles sont enceintes, le deviennent ou ont l'intention de le devenir.

Femmes qui allaitent :
Il n'y a pas de données expérimentales qui pourraient laisser croire que les hormones peptidiques telle l'hormone de croissance passent dans le lait maternel. Il reste que l'absorption de la protéine intacte dans le tube digestif du nourrisson est très peu probable.

Patients obèses :
Les personnes obèses sont plus sujettes aux effets indésirables du traitement lorsque le schéma posologique est réglé en fonction de leur poids (*voir* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Enfants : (*voir* **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**)

Le risque d'épiphysiolyse fémorale supérieure est plus élevé chez les enfants aux prises avec des troubles endocriniens, comme le déficit en hormone de croissance, que chez les autres. Tout enfant chez qui on observe un début de claudication pendant le traitement par la somatropine doit être examiné.

Remarque : On peut perdre une partie du gain statural enregistré grâce à la somatropine si l'administration de celle-ci est interrompue avant l'atteinte de la taille définitive.

Syndrome de Turner : *voir* **Troubles congénitaux**.

Petite taille idiopathique : Avant d'amorcer un traitement par GENOTROPIN chez un enfant de petite taille idiopathique, il faut écarter les autres motifs ou traitements médicaux susceptibles d'expliquer le retard de croissance. Le traitement par GENOTROPIN dans cette indication doit être réservé aux patients dont les épiphyses ne sont pas encore soudées, et être pris en charge par des médecins qui connaissent bien la petite taille idiopathique et le bilan d'efficacité et d'innocuité du produit.

Retard de croissance intra-utérin (RCIU) : Avant d'amorcer un traitement par la somatropine (GENOTROPIN) chez un enfant ayant un RCIU, il convient d'écarter les autres motifs ou traitements médicaux susceptibles d'expliquer le retard de croissance. L'expérience dans cette indication est limitée en ce qui concerne les enfants atteints du syndrome de Silver-Russel ou qui approchent de la puberté.

Dans les cas de RCIU, on recommande de procéder à un dosage de l'IGF-1 avant le début du traitement, puis tous les 6 mois par la suite. Si, à plusieurs reprises, le taux d'IGF-1 dépasse par plus de 2 écarts types la valeur de référence pour l'âge et le statut pubertaire de l'enfant, on pourrait envisager de régler la dose en fonction du rapport IGF-1/IGFBP-3.

Patients adultes :
Les patients traités par la somatropine alors qu'ils étaient enfants doivent être réévalués en fonction des critères énoncés à la section **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE** une fois leurs épiphyses soudées avant de poursuivre le traitement à la dose réduite recommandée pour le déficit en hormone de croissance chez l'adulte.

L'expérience est limitée concernant le traitement prolongé chez l'adulte. Des effets indésirables tels que l'œdème périphérique, la myalgie, l'arthralgie et la paresthésie ont été rapportés dans les études de pharmacovigilance (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Chez l'adulte, le déficit en hormone de croissance est un état permanent qui doit être traité comme tel. L'expérience acquise auprès de patients de plus de 60 ans est limitée.

Remarque : Selon les résultats des essais cliniques, les données de pharmacovigilance et les déclarations spontanées, le syndrome du canal carpien semble plus fréquent chez les patients de plus de 40 ans que chez les plus jeunes. Dans près de la moitié des cas rapportés, la dose maximale recommandée de somatropine avait été dépassée. La majorité des patients se sont rétablis spontanément ou par suite d'une diminution de la dose, ou encore d'une interruption ou de l'abandon du traitement. Il ne faut pas dépasser la dose maximale recommandée.

Personnes âgées :
L'efficacité et l'innocuité de GENOTROPIN n'ont pas été évaluées chez des patients de 65 ans et plus dans le cadre des études cliniques. Les patients âgés pourraient être plus sensibles aux effets de GENOTROPIN et, par conséquent, plus susceptibles d'avoir des réactions indésirables. Chez cette population, on devrait songer à amorcer le traitement avec une dose plus faible, et à augmenter celle-ci plus graduellement.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les taux sériques de phosphore inorganique, de phosphatase alcaline, de parathormone (PTH) et d'IGF-1 pourraient augmenter pendant le traitement par la somatropine.

Adultes : Chez les patients adultes qui entreprennent un traitement par l'hormone de croissance, on devrait procéder à un examen clinique, à une évaluation des effets indésirables, à un dosage de l'IGF-1 et à la mesure des autres paramètres de la réponse thérapeutique, et ce, à intervalles de 1 à 2 mois pendant la période de réglage posologique et tous les 6 mois par la suite. Un bilan lipidique et une épreuve de glycémie à jeun devraient aussi figurer au nombre des analyses de laboratoire effectuées chaque année.

Les patients sous somatropine qui présentent un néoplasme intracrânien ou extracrânien en rémission devraient subir un examen médical attentif à intervalles réguliers. En cas d'œdème persistant ou de paresthésie sévère, il faut diminuer la dose pour éviter l'apparition du syndrome du canal carpien (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Enfants :
Chez les enfants traités par l'hormone de croissance, on devrait procéder tous les 3 à 6 mois à la mesure du rapport IGF-1/IGFBP-3 et à une évaluation clinique qui rende compte de la croissance (écart type annuel) et de la vitesse de croissance staturale.

On devrait évaluer périodiquement l'âge osseux au cours du traitement par la somatropine.

Les patients sous somatropine qui présentent un néoplasme intracrânien ou extracrânien en rémission devraient subir un examen médical attentif à intervalles réguliers.

Dans les cas de RCIU, on recommande de procéder à un dosage de l'IGF-1 avant le début du traitement, puis tous les 6 mois par la suite. Si, à plusieurs reprises, le taux d'IGF-1 dépasse par plus de

2 écarts types la valeur de référence pour l'âge et le statut pubertaire de l'enfant, on pourrait envisager de régler la dose en fonction du rapport IGF-1/IGFBP-3.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les patients ayant un déficit en hormone de croissance se caractérisent par un volume extracellulaire insuffisant, lequel est rapidement corrigé dès la mise en route d'un traitement par la somatropine. Chez les adultes, l'œdème périphérique, la raideur des membres, l'arthralgie, la myalgie et la paresthésie comptent au nombre des effets indésirables couramment associés à la rétention hydrique. En général, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, apparaissent au cours des premiers mois du traitement et disparaissent spontanément ou après une diminution de la dose.

La fréquence de ces effets indésirables est fonction de la dose administrée et de l'âge des patients, mais pourrait aussi être en relation inverse avec l'âge des patients au moment de l'apparition du déficit en hormone de croissance. De tels effets indésirables sont rares chez les enfants.

On a rapporté que la somatropine abaisse les concentrations sériques de cortisol, en agissant sur les protéines vectrices ou en augmentant la clairance hépatique, selon toute vraisemblance. La portée clinique de ces observations pourrait être limitée. La corticothérapie substitutive devrait néanmoins être optimisée avant l'instauration du traitement par GENOTROPIN (somatropine pour injection) (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme**).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Enfants

Anticorps anti-hormone de croissance humaine (hGH)
Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. La détection des anticorps est fortement liée à la sensibilité et à la spécificité de l'épreuve de dosage. De plus, l'incidence des résultats positifs à un dosage (notamment des anticorps neutralisants) peut être influencée par plusieurs facteurs tels que la méthodologie du dosage, la manipulation des échantillons, le moment de la collecte des échantillons, la prise concomitante d'autres médicaments et la présence d'une maladie sous-jacente. C'est pourquoi il est difficile de tirer des conclusions valides en comparant l'incidence d'anticorps anti-GENOTROPIN à celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits. Pour ce qui est de l'hormone de croissance, les anticorps dont la capacité de fixation est inférieure à 2 mg/mL n'ont pas été associés à un ralentissement de la croissance. Celle-ci a toutefois été perturbée chez un très petit nombre de patients traités par la somatropine, lorsque la capacité de fixation dépassait 2 mg/mL.

Parmi les 419 enfants évalués dans le cadre des études cliniques ayant porté sur la poudre lyophilisée GENOTROPIN, 244 avaient précédemment été traités par ce médicament ou une autre préparation à base d'hormone de croissance, contrairement aux 175 autres. Six des patients traités par le passé présentaient des anticorps anti-hGH au départ. Chez trois d'entre eux, la recherche de tels anticorps a donné des résultats négatifs pendant 6 à 12 mois de traitement par GENOTROPIN. Sur les 413 autres, huit (1,9 %) ont développé des anticorps anti-hGH détectables pendant le traitement par GENOTROPIN, dont la capacité de fixation ne dépassait jamais 2 mg/mL. Rien n'indique que la réponse à GENOTROPIN ait été moindre chez les patients ayant développé des anticorps.

Essais cliniques menés chez des enfants ayant un déficit en hormone de croissance

Dans les études cliniques ayant porté sur l'emploi de GENOTROPIN chez des enfants, les effets indésirables suivants ont été rapportés à de rares occasions : réactions au point d'injection (douleur ou sensation de brûlure associée à l'injection, fibrose, nodules, éruption cutanée, inflammation, pigmentation), saignement, lipoatrophie, céphalées, hématurie, hypothyroïdie et hyperglycémie légère.

Essais cliniques menés chez des enfants ayant un retard de croissance intra-utérin

Dans les études cliniques menées auprès de 273 enfants ayant un RCIU traités par GENOTROPIN, les effets indésirables d'importance clinique suivants ont été rapportés : hyperglycémie légère et transitoire, hypertension intracrânienne bénigne (n = 1), puberté précoce centrale (n = 2) et proéminence de la mâchoire (n = 2). Plusieurs cas d'aggravation de scoliose préexistante, de réactions au point d'injection et de nævi pigmentaires d'évolution spontanée ont aussi été signalés. Les taux d'IGF-1 allaient de < 20 ng/mL à 593 ng/mL.

La présence d'anticorps anti-GH a été évaluée au début, puis 12 et 24 mois après le début du traitement par GENOTROPIN chez les enfants qui avaient pris part à l'étude 89-041 dans le RCIU. Au 12[e] mois, les participants à l'étude se répartissaient comme suit : 27 témoins, 59 enfants sous GENOTROPIN à 33 µg/kg/jour et 51 sous GENOTROPIN à 67 µg/kg/jour. Au 24[e] mois, il y avait 10 témoins, 62 enfants sous GENOTROPIN à 33 µg/kg/jour (dont 9 n'avaient pas été traités pendant les 12 premiers mois de l'étude) et 56 enfants sous GENOTROPIN à 67 µg/kg/jour (dont 8 n'avaient pas été traités pendant les 12 premiers mois de l'étude). Aucun de ces patients n'a obtenu de résultats positifs aux épreuves de dosage des anticorps anti-GH effectuées au début et tout au long des 24 mois de l'étude.

TABLEAU 1 : EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS CHEZ ≥ 1 % DES ENFANTS, TOUTES CAUSES CONFONDUES (DU DÉBUT AU 12[e] MOIS)

Appareil ou système/terme normalisé	Témoins N = 76	0,033 mg/kg/j N = 105	0,067 mg/kg/j N = 117	0,1 mg/kg/j N = 19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Peau et phanères				
Nævus	0	0	1 (0,9)	2 (10,5)
Trouble unguéal	0	1 (1,0)	0	0
Éruption érythémateuse	0	1 (1,0)	0	0
Trouble cutané	0	1 (1,0)	0	0
Urticaire aiguë	0	1 (1,0)	0	0
Appareil locomoteur				
Fracture	0	1 (1,0)	1 (0,9)	0
Malformation squelettique	0	0	0	1 (5,3)
Malformation dentaire	0	1 (1,0)	0	0

Appareil ou système/terme normalisé	Témoins N = 76	0,033 mg/kg/j N = 105	0,067 mg/kg/j N = 117	0,1 mg/kg/j N = 19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Systèmes nerveux central et périphérique				
Convulsions	0	1 (1,0)	0	0
Dysphonie	0	1 (1,0)	0	0
Céphalées	0	1 (1,0)	0	0
Vision				
Strabisme	1 (1,3)	0	1 (0,9)	0
Audition et appareil vestibulaire				
Trouble de l'oreille non précisé	0	1 (1,0)	1 (0,9)	0
Facultés mentales				
Nervosité	0	1 (1,0)	0	0
Trouble de la personnalité	1 (1,3)	0	0	1 (5,3)
Appareil digestif				
Douleur abdominale	0	0	1 (0,9)	0
Anorexie	1 (1,3)	2 (1,9)	0	0
Trouble anal	1 (1,3)	0	0	0
Entérite	1 (1,3)	0	0	0
Gastroentérite	0	2 (1,9)	2 (1,7)	0
Hernie non précisée	1 (1,3)	0	1 (0,9)	0
Intervention chirurgicale	0	1 (1,0)	2 (1,7)	0
Vomissements	2 (2,6)	0	1 (0,9)	0
Métabolisme et nutrition				
Hyperglycémie	0	1 (1,0)	0	0
Système vasculaire extracardiaque				
Distension veineuse	0	1 (1,0)	0	0
Appareil respiratoire				
Intervention chirurgicale	1 (1,3)	2 (1,9)	4 (3,4)	1 (5,3)
Apnée	0	1 (1,0)	0	0
Asthme	2 (2,6)	0	3 (2,6)	0
Bronchite	0	5 (4,8)	4 (3,4)	0
Toux	2 (2,6)	0	4 (3,4)	1 (5,3)
Épistaxis	1 (1,3)	0	0	0
Laryngite	0	0	1 (0,9)	1 (5,3)
Pneumonie	0	2 (1,9)	2 (1,7)	1 (5,3)
Rhinite	1 (1,3)	2 (1,9)	6 (5,1)	1 (5,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	1 (1,3)	7 (6,7)	7 (6,0)	2 (10,5)
Globules rouges				
Anémie	1 (1,3)	0	0	0
Globules blancs				
Lymphadénopathie	1 (1,3)	0	0	0
Plaquettes et saignement				
Purpura thrombocytopénique	0	1 (1,0)	0	0
Thrombocytopénie	0	1 (1,0)	0	0
Appareil reproducteur masculin				
Trouble testiculaire	1 (1,3)	1 (1,0)	0	0
Organisme entier				
Intervention chirurgicale	0	1 (1,0)	2 (1,7)	0
Accident	0	0	0	1 (5,3)
Réaction allergique	0	1 (1,0)	0	0
Allergie	2 (2,6)	0	1 (0,9)	0
Fièvre	2 (2,6)	0	1 (0,9)	1 (5,3)
Symptômes pseudogrippaux	0	0	2 (1,7)	0

Appareil ou système/terme normalisé	Témoins N = 76	0,033 mg/kg/j N = 105	0,067 mg/kg/j N = 117	0,1 mg/kg/j N = 19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Point d'application				
Réaction au point d'injection	0	1 (1,0)	0	0
Perforation de la membrane du tympan	0	1 (1,0)	0	0
Mécanismes de défense				
Zona	0	1 (1,0)	1 (0,9)	0
Infection	0	3 (2,9)	3 (2,6)	0
Infection bactérienne	1 (1,3)	3 (2,9)	0	0
Infection fongique	0	1 (1,0)	0	0
Infection virale	6 (7,9)	7 (6,7)	8 (6,8)	0
Otite moyenne	1 (1,3)	8 (7,6)	8 (6,8)	0
Pharyngite	6 (7,9)	5 (4,8)	5 (4,3)	0

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (du début au 12e mois)

Voici la liste des effets indésirables du médicament survenus à une fréquence < 1 % dans les essais cliniques :

Troubles de la peau et des phanères : *eczéma*
Troubles de l'appareil locomoteur : *anomalie du développement osseux, malformation de la colonne vertébrale*
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique : *ataxie*
Troubles psychiatriques : *réaction d'agressivité, trouble de la concentration*
Troubles gastro-intestinaux : *douleur abdominale, malabsorption*
Troubles endocriniens : *gynécomastie, puberté précoce*
Troubles respiratoires : *sinusite*
Troubles urinaires : *dysurie*
Troubles d'ordre général : *hépatomégalie*

TABLEAU 2 : EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS CHEZ ≥ 1 % DES ENFANTS, TOUTES CAUSES CONFONDUES (DU 12e AU 24e MOIS)

Appareil ou système/terme normalisé	Témoins N = 53	0,033 mg/kg/j N = 106	0,067 mg/kg/j N = 118	0,1 mg/kg/j N = 19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Peau et phanères				
Eczéma	0	1 (0,9)	2 (1,7)	0
Coloration anormale de la peau	0	0	2 (1,7)	0
Appareil locomoteur				
Ostéomyélite	0	0	0	1 (5,3)
Systèmes nerveux central et périphérique				
Convulsions	0	0	0	1 (5,3)
Vision				
Myopie	0	0	1 (0,8)	2 (10,5)
Strabisme	0	0	0	1 (5,3)
Anomalie de la vue	1 (1,9)	0	0	0
Facultés mentales				
Agitation	0	0	2 (1,7)	0
Appareil digestif				
Gastroentérite	2 (3,8)	1 (0,9)	2 (1,7)	0
Intervention chirurgicale	1 (1,9)	2 (1,9)	4 (3,4)	0
Appareil respiratoire				
Intervention chirurgicale	0	4 (3,8)	3 (2,5)	1 (5,3)

Appareil ou système/terme normalisé	Témoins N = 53	0,033 mg/kg/j N = 106	0,067 mg/kg/j N = 118	0,1 mg/kg/j N = 19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Asthme	0	2 (1,9)	2 (1,7)	0
Bronchite	0	3 (2,8)	3 (2,5)	1 (5,3)
Toux	1 (1,9)	4 (3,8)	2 (1,7)	0
Pneumonie	1 (1,9)	1 (0,9)	1 (0,8)	1 (5,3)
Rhinite	1 (1,9)	4 (3,8)	4 (3,4)	1 (5,3)
Sinusite	0	0	0	1 (5,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (3,8)	5 (4,7)	2 (1,7)	0
Appareil urinaire				
Incontinence urinaire	1 (1,9)	0	0	0
Organisme entier				
Intervention chirurgicale	2 (3,8)	3 (2,8)	5 (4,2)	1 (5,3)
Réaction allergique	1 (1,9)	1 (0,9)	0	0
Allergie	1 (1,9)	1 (0,9)	3 (2,5)	0
Fièvre	0	1 (0,9)	2 (1,7)	0
Symptômes pseudogrippaux	0	2 (1,9)	4 (3,4)	1 (5,3)
Œdème pharyngé	1 (1,9)	0	0	0
Douleur	2 (3,8)	0	1 (0,8)	0
Mécanismes de défense				
Balanoposthite	0	0	0	1 (5,3)
Herpès	0	1 (0,9)	0	1 (5,3)
Infection	0	1 (0,9)	2 (1,7)	0
Infection bactérienne	2 (3,8)	3 (2,8)	0	0
Infection virale	3 (5,7)	13 (12,3)	5 (4,2)	0
Otite moyenne	1 (1,9)	7 (6,6)	5 (4,2)	4 (21,1)
Pharyngite	2 (3,8)	8 (7,5)	8 (6,8)	0

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (du 12e au 24e mois)

Voici la liste des effets indésirables du médicament survenus à une fréquence < 1 % dans les essais cliniques :

Troubles de la peau et des phanères : *acné, trouble unguéal, prurit, sécheresse de la peau, sudation accrue, urticaire*
Troubles de l'appareil locomoteur : *arthralgie, fracture, malformation de la colonne vertébrale*
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique : *absences, céphalées*
Troubles de la vue : *conjonctivite*
Troubles auditifs et vestibulaires : *otalgie*
Troubles gastro-intestinaux : *douleur abdominale, anorexie, entérite*
Troubles du métabolisme et de la nutrition : *hypoglycémie*
Troubles endocriniens : *puberté précoce*
Troubles du système vasculaire extracardiaque : *distension veineuse*
Troubles respiratoires : *adénome thyroïdien*
Troubles des globules rouges : *anémie*
Troubles des globules blancs : *lymphadénopathie*
Troubles des plaquettes/saignement : *purpura, thrombocytopénie*
Troubles urinaires : *cystite, infection des voies urinaires, malformation génito-urinaire*
Néoplasmes : *néoplasme non précisé*
Troubles d'ordre général : *accident*

TABLEAU 3 : EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS (RAPPORTÉS CHEZ ≥ 1 % DES ENFANTS TRAITÉS PAR LA SOMATROPINE SANS INTERRUPTION JUSQU'AU 72[e] MOIS)

Appareil ou système/terme normalisé	**0,033 mg/kg/j N = 37**	**0,067 mg/kg/j N = 25**	**Total N = 62**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**
Peau et phanères			
Œdème angioneurotique	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Eczéma	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Fistule incomplète	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Trouble unguéal	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Prurit	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Éruption érythémateuse	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Trouble cutané	3 (8,1)	0	3 (4,8)
Exfoliation cutanée	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Sudation accrue	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Urticaire	1 (2,7)	1 (4,0)	2 (3,2)
Verrues	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Appareil locomoteur			
Arthrose	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Fracture	3 (8,1)	1 (4,0)	4 (6,5)
Malformation articulaire	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Malformation de la colonne vertébrale	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Malformation dentaire	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Systèmes nerveux central et périphérique			
Absences	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Céphalées	2 (5,4)	0	2 (3,2)
Hyperkinésie	0	2 (8,0)	2 (3,2)
Contractions musculaires involontaires	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Névrite	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Paralysie	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Vision			
Conjonctivite	1 (2,7)	1 (4,0)	2 (3,2)
Audition et appareil vestibulaire			
Trouble de l'oreille non précisé	1 (2,7)	1 (4,0)	2 (3,2)
Otalgie	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Facultés mentales			
Trouble de la concentration	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Anomalie de la pensée	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Appareil digestif			
Douleur abdominale	3 (8,1)	1 (4,0)	4 (6,5)
Anorexie	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Diarrhée	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Entérite	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Gastroentérite	4 (10,8)	6 (24,0)	10 (16,1)
Hernie non précisée	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Occlusion intestinale	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Stomatite aphteuse	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Intervention chirurgicale	1 (2,7)	2 (8,0)	3 (4,8)
Trouble dentaire	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Vomissements	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Métabolisme et nutrition			
Hypoglycémie	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Système endocrinien			
Ostéomalacie	0	1 (4,0)	1 (1,6)

Appareil ou système/terme normalisé	0,033 mg/kg/j N = 37	0,067 mg/kg/j N = 25	Total N = 62
	n (%)	n (%)	n (%)
Puberté précoce	1 (2,7)	1 (4,0)	2 (3,2)
Appareil respiratoire			
Intervention chirurgicale	7 (18,9)	4 (16,0)	11 (17,7)
Asthme	1 (2,7)	1 (4,0)	2 (3,2)
Bronchite	4 (10,8)	5 (20,0)	9 (14,5)
Toux	5 (13,5)	2 (8,0)	7 (11,3)
Laryngite	1 (2,7)	1 (4,0)	2 (3,2)
Pneumonie	2 (5,4)	1 (4,0)	3 (4,8)
Rhinite	13 (35,1)	6 (24,0)	19 (30,6)
Sinusite	2 (5,4)	0	2 (3,2)
Infection des voies respiratoires supérieures	9 (24,3)	9 (36,0)	18 (29,0)
Globules rouges			
Anémie	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Globules blancs			
Lymphadénopathie	1 (2,7)	1 (4,0)	2 (3,2)
Plaquettes/saignement			
Hématome	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Appareil urinaire			
Cystite	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Incontinence urinaire	1 (2,7)	1 (4,0)	2 (3,2)
Infection des voies urinaires	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Malformation génito-urinaire	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Appareil reproducteur masculin			
Trouble pénien	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Trouble testiculaire	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Néoplasmes			
Néoplasme non précisé	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Organisme entier			
Intervention chirurgicale	0	3 (12,0)	3 (4,8)
Réaction allergique	3 (8,1)	0	3 (4,8)
Allergie	2 (5,4)	0	2 (3,2)
Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Fatigue	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Fièvre	1 (2,7)	2 (8,0)	3 (4,8)
Hépatomégalie	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Hypothermie	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Réaction inflammatoire non précisée	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Symptômes pseudogrippaux	2 (5,4)	2 (8,0)	4 (6,5)
Douleur	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Point d'application			
Atrophie au point d'injection	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Fibrose au point d'injection	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Réaction au point d'injection	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Otite externe	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Mécanismes de défense			
Abcès	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Herpès oculaire	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Herpès	2 (5,4)	1 (4,0)	3 (4,8)
Infection	5 (13,5)	6 (24,0)	11 (17,7)
Infection bactérienne	6 (16,2)	0	6 (9,7)

Appareil ou système/terme normalisé	0,033 mg/kg/j N = 37	0,067 mg/kg/j N = 25	Total N = 62
	n (%)	n (%)	n (%)
Infection fongique	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Infection virale	14 (37,8)	3 (12,0)	17 (27,4)
Otite moyenne	9 (24,3)	8 (32,0)	17 (27,4)
Pharyngite	12 (32,4)	7 (28,0)	19 (30,6)
Septicémie	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Manifestations			
Morsure	2 (5,4)	0	2 (3,2)
Molluscum contagiosum	0	1 (4,0)	1 (1,6)

Effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement

Les effets indésirables du médicament survenus pendant les essais cliniques et ayant mené à l'arrêt du traitement sont répertoriés ci-après en fonction du groupe de traitement :
0,033 mg/kg/jour : purpura thrombocytopénique
0,067 mg/kg/jour : réaction d'agressivité, ataxie, dystrophie rétinienne (n = 2)
Traitement intermittent : diabète, intervention chirurgicale, malformation musculaire

Effets indésirables respiratoires chez des enfants ayant un retard de croissance intra-utérin (RCIU)

Dans les études ouvertes menées dans le RCIU, le pourcentage d'effets indésirables respiratoires (surtout des infections des voies respiratoires supérieures) était plus élevé dans les trois groupes de traitement actif (16,2 % à 0,033 mg/kg/jour; 20,5 % à 0,067 mg/kg/jour et 26,3 % à 0,1 mg/kg/jour) que dans le groupe témoin (10,5 %) pendant les 12 premiers mois. Il en a été de même entre le 12e et le 24e mois (18,9 % à 0,033 mg/kg/jour; 13,6 % à 0,067 mg/kg/jour et 21,1 % à 0,1 mg/kg/jour comparativement à 7,5 % dans le groupe témoin). Les effets indésirables classés comme des mécanismes de défense, parmi lesquels figuraient l'infection virale, l'otite moyenne et la pharyngite, ont été plus fréquents dans deux des groupes de traitement actif (21,9 % à 0,033 mg/kg/jour et 19,7 % à 0,067 mg/kg/jour) que dans le troisième groupe traité (0 % à 0,1 mg/kg/jour) et le groupe témoin (15,8 %) entre le début et le 12e mois de l'étude. Du 12e au 24e mois, l'incidence de ces effets indésirables a été plus élevée dans les trois groupes de traitement actif (25,5 % à 0,033 mg/kg/jour; 16,1 % à 0,067 mg/kg/jour et 31,6 % à 0,1 mg/kg/jour), par comparaison avec le groupe témoin (13,2 %). Cela dit, la portée statistique des écarts observés entre les quatre groupes n'a pas été évaluée.

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment pendant les périodes d'étude ont été les infections virales, l'otite moyenne, la pharyngite, les infections des voies respiratoires supérieures et la rhinite. Ils cadraient, dans l'ensemble, avec les maladies infantiles normalement observées dans ce groupe d'âge. Rien n'indiquait qu'ils étaient liés à la dose. Les groupes sous somatropine aux doses de 0,033 mg/kg/jour et de 0,067 mg/kg/jour comptaient respectivement 105 et 117 sujets, soit plus que le groupe témoin (n = 76), alors que le groupe traité à la plus forte dose (0,1 mg/kg/jour) n'en comptait que 19. Bien que les investigateurs aient jugé que ces effets indésirables n'étaient pas liés au traitement, la possibilité d'un tel lien ne peut être écartée.

Taux d'IGF-1

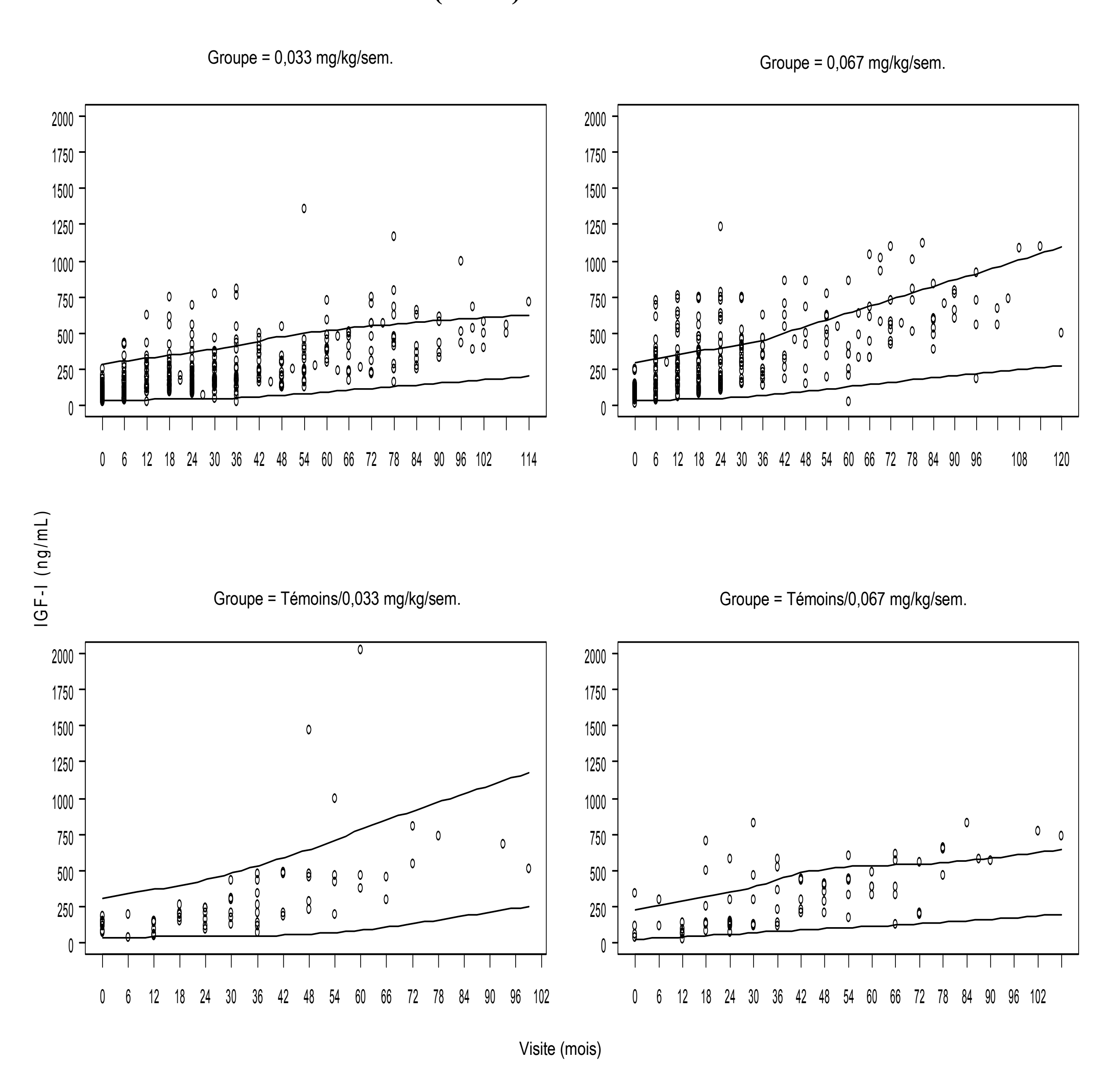
Le tableau 4 indique le pourcentage de sujets dont les taux d'IGF-1 étaient au-dessous, à l'intérieur ou au-dessus des limites de la normale, dans chaque groupe de traitement à chacune des visites dans l'étude CTN 89-041 (France). Les sujets des groupes témoins/0,033 mg/kg/semaine et témoins/0,067 mg/kg/semaine ont servi de témoins pendant au moins 12 mois avant de recevoir

GENOTROPIN à 0,033 mg/kg/semaine ou à 0,067 mg/kg/semaine, respectivement. Dans la figure 1, les lignes de référence continues indiquent la moyenne des limites supérieure et inférieure de la normale des taux d'IGF-1 obtenus aux intervalles précisés. Étant donné qu'elles ne fournissent qu'une approximation des valeurs normatives, on ne peut en tirer que des conclusions générales. Comme l'illustrent les différents graphiques, les taux d'IGF-1 variaient de < 20 ng/mL à 593 ng/mL dans l'ensemble.

TABLEAU 4 : NOMBRE DE SUJETS DONT LES TAUX D'IGF-1 ÉTAIENT AU-DESSOUS, À L'INTÉRIEUR OU AU-DESSUS DES LIMITES DE LA NORMALE DANS CHAQUE GROUPE DE TRAITEMENT ET À CHACUNE DES VISITES (ÉTUDE 89-041)

Mois	Groupe de traitement																							
	0,033 mg/kg/sem.						0,067 mg/kg/sem.						Témoins/0,033 mg/kg/sem.						Témoins/0,067 mg/kg/sem.					
	Taux d'IGF-1 par rapport aux limites de la normale						Taux d'IGF-1 par rapport aux limites de la normale						Taux d'IGF-1 par rapport aux limites de la normale						Taux d'IGF-I par rapport aux limites de la normale					
	Au-dessous		À l'intérieur		Au-dessus		Au-dessous		À l'intérieur		Au-dessus		Au-dessous		À l'intérieur		Au-dessus		Au-dessous		À l'intérieur		Au-dessus	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	1	2,5	38	95,0	1	2,5	1	3,2	30	96,8	-	-	-	-	7	87,5	1	12,5	-	-	4	100,0	-	-
6	-	-	24	85,7	4	14,3	3	11,1	20	74,1	4	14,8	-	-	2	100,0	-	-	-	-	2	100,0	-	-
12	2	5,4	31	83,8	4	10,8	2	5,7	22	62,9	11	31,4	2	33,3	4	66,7	-	-	2	40.0	3	60,0	-	-
18	1	3,4	23	79,3	5	17,2	3	10,7	17	60,7	8	28,6	-	-	4	80,0	1	20,0	-	-	5	83,3	1	16,7
24	4	10,8	27	73,0	6	16,2	3	11,1	14	51,9	10	37,0	1	14,3	6	85,7	-	-	-	-	6	85,7	1	14,3
30	1	4,3	18	78,3	4	17,4	-	-	12	70,6	5	29,4	-	-	6	100,0	-	-	-	-	5	83,3	1	16,7
36	3	11,5	17	65,4	6	23,1	-	-	10	66,7	5	33,3	1	12,5	6	75,0	1	12,5	-	-	6	100,0	-	-
42	-	-	8	53,3	7	46,7	-	-	3	37,5	5	62,5	-	-	4	100,0	-	-	-	-	3	60,0	2	40,0
48	1	7,1	11	78,6	2	14,3	-	-	4	66,7	2	33,3	-	-	3	60,0	2	40,0	-	-	4	80,0	1	20,0
54	1	8,3	8	66,7	3	25,0	-	-	5	62,5	3	37,5	-	-	2	40,0	3	60,0	-	-	4	80,0	1	20,0
60	-	-	6	60,0	4	40,0	1	14,3	5	71,4	1	14,3	-	-	2	66,7	1	33,3	-	-	2	50,0	2	50,0
66	-	-	6	75,0	2	25,0	-	-	5	83,3	1	16,7	-	-	2	66,7	1	33,3	-	-	3	60,0	2	40,0
72	-	-	6	66,7	3	33,3	-	-	5	62,5	3	37,5	-	-	2	100,0	-	-	-	-	2	66,7	1	33,3

FIGURE 1 : ÉTUDE 89-041 (RCIU) : TAUX D'IGF-1 EN FONCTION DES VISITES



Essais cliniques menés chez des enfants atteints du syndrome de Turner

Dans deux études cliniques menées sur l'emploi de GENOTROPIN chez des enfants atteints du syndrome de Turner, les effets indésirables signalés le plus fréquemment étaient les maladies respiratoires (grippe, amygdalite, otite, sinusite), la douleur articulaire et les infections des voies urinaires. La douleur articulaire est le seul effet indésirable lié au traitement à être survenu chez plus d'une patiente. Aucune des 42 patientes ayant pris part à la première étude n'a abandonné avant la fin, alors que dans la seconde étude, les premiers abandons ont eu lieu après le 18e mois.

TABLEAU 5 : SOMMAIRE DES EFFETS INDÉSIRABLES – TOUTES CAUSES CONFONDUES – SURVENUS CHEZ ≥ 1 PATIENTE DANS L'ÉTUDE 87-055

Terminologie du dictionnaire de l'OMS	**GENOTROPIN** N = 22	**GENOTROPIN + éthinylestradiol** N = 20
Douleur articulaire	4 (18,2 %)	3 (15,0 %)
Épilepsie	1 (4,5 %)	1 (5,0 %)
Sinusite	1 (4,5 %)	1 (5,0 %)
Cellulite	1 (4,5 %)	0
Infection des voies urinaires	0	1 (5,0 %)
Dysfonctionnement mictionnel	0	1 (5,0 %)
Ménarche	1 (4,5 %)	0
Varicelle	1 (4,5 %)	0
Rougeole	1 (4,5 %)	0
Zona	1 (4,5 %)	0
Total	9 (41,0 %)	6 (30,0 %)

TABLEAU 6 : SOMMAIRE DES EFFETS INDÉSIRABLES – TOUTES CAUSES CONFONDUES – SURVENUS CHEZ ≥ 1 PATIENTE DANS L'ÉTUDE 86-092

Terminologie du dictionnaire de l'OMS	GENOTROPIN N = 17	GENOTROPIN + oxandrolone N = 17
Troubles de la peau et des phanères		
Furonculose	1 (5,9 %)	0
Chute des cheveux	1 (5,9 %)	0
Eczéma	0	1 (5,9 %)
Troubles de l'appareil locomoteur		
Douleur articulaire	1 (5,9 %)	1 (5,9 %)
Fracture du radius	0	1 (5,9 %)
Troubles auditifs et vestibulaires		
Membrane du tympan	1 (5,9 %)	0
Troubles psychiatriques		
Nervosité	1 (5,9 %)	0
Augmentation de l'appétit	0	2 (11,8 %)
Foie et voies biliaires		
Hépatite A	1 (5,9 %)	0
Atteinte hépatique	0	1 (5,9 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hausse de l'insulinémie	0	1 (5,9 %)
Troubles endocriniens		
Hypothyroïdie	1 (5,9 %)	0
Thyroïdite	1 (5,9 %)	0
Troubles du système vasculaire (extracardiaque)		
Bouffées de chaleur	1 (5,9 %)	0
Infections respiratoires		
Otite	3 (17,6 %)	1 (5,9 %)
Amygdalite	2 (11,8 %)	3 (17,6 %)
Rhinite	1	0
Sinusite	2 (11,8 %)	1 (5,9 %)
Grippe	1 (5,9 %)	4 (23,5 %)
Pneumonie	0	1 (5,9 %)
Bronchite	0	2 (11,8 %)
Troubles des globules blancs et du système réticulo-endothélial		
Neutropénie chronique	1 (5,9 %)	0
Troubles des plaquettes, du saignement et de la coagulation		
Épistaxis	2 (11,8 %)	0
Hématome	0	1 (5,9 %)
Troubles urinaires		
Infection des voies urinaires	3 (17,6 %)	0
Hématurie	1 (5,9 %)	0
Énurésie	0	1 (5,9 %)
Troubles de l'appareil reproducteur		
Métrorragie	0	1 (5,9 %)
Leucorrhée	0	1 (5,9 %)
Saignements vaginaux légers	0	1 (5,9 %)
Hémorragie	0	1 (5,9 %)
Vaginite	0	1 (5,9 %)
Organisme entier – troubles généraux		
Accident de voiture	0	1 (5,9 %)
Fatigue	0	1 (5,9 %)
Altération de la voix	0	1 (5,9 %)

Essais cliniques menés chez des enfants atteints du syndrome de Turner

Dans une étude, les infections respiratoires (otite, amygdalite, sinusite, grippe, bronchite) représentaient la majorité des effets indésirables observés chez les enfants atteints du syndrome de Turner, dont huit recevaient GENOTROPIN seul et 11, en association avec de l'oxandrolone. Aucun lien n'a été établi entre la survenue de ces infections et l'administration du médicament à l'étude, et aucun patient n'a abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable lié à ce dernier. On sait que la fréquence des otites moyennes et des autres troubles auriculaires est généralement plus élevée chez les jeunes, y compris les jeunes atteints du syndrome de Turner (traités ou non).

Dans une autre étude, un patient a subi une sinusite, une cellulite orbitaire et des crises tonicocloniques (grand mal). L'investigateur a jugé que ces manifestations, par ailleurs peu fréquentes, n'étaient vraisemblablement pas liées au médicament à l'étude.

Essais cliniques menés chez des enfants de petite taille idiopathique

Dans deux études cliniques ouvertes sur l'emploi de GENOTROPIN chez des enfants de petite taille idiopathique, les effets indésirables observés le plus souvent incluaient les infections des voies respiratoires supérieures, la grippe, l'amygdalite, la rhinopharyngite, la gastroentérite, les céphalées, l'augmentation de l'appétit, la pyrexie, les fractures, le dérèglement de l'humeur et l'arthralgie. Dans une de ces deux études, les scores Z moyens pour les taux d'IGF-1 sont demeurés à l'intérieur des limites de la normale durant le traitement par GENOTROPIN. Des scores Z > +2 ont été observés chez 1 sujet (3 %), 10 sujets (30 %) et 16 sujets (38 %) parmi les témoins et les patients recevant 0,23 et 0,47 mg/kg/semaine, respectivement, et ce, à au moins une reprise, et chez 0 sujet (0 %), 2 sujets (7 %) et 6 sujets (14 %) à au moins deux reprises consécutives.

TABLEAU 7 : INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES SURVENUS PENDANT LE TRAITEMENT CHEZ ≥ 1 PATIENT

Appareil ou système/terme normalisé	Enfants prépubères			Enfants pubères		GENOTROPIN[a]	Témoins[b]
	0,033 mg/kg/j N = 47	0,067 mg/kg/j N = 49	Témoins N = 46	0,067 mg/kg/j N = 16	Témoins N = 15	0,033 et 0,067 mg/kg/j N = 112	N = 61
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles du sang et du système lymphatique							
Anémie	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Éosinophilie	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Anémie ferriprive	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Lymphadénopathie	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Syndrome mononucléosique	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Affections congénitales, familiales et génétiques							
Nævus épidermique	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Nævus pigmentaire	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Dysplasie squelettique	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe							
Mal des transports	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Vertige	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Troubles endocriniens							
Retard pubertaire	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (6,6)
Goitre	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Kyste hypophysaire	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Puberté précoce	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Trouble thyroïdien	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Troubles oculaires							
Astigmatisme	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Conjonctivite	1 (2,1)	1 (2,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	3 (2,7)	1 (1,6)
Conjonctivite allergique	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)

Appareil ou système/terme normalisé	Enfants prépubères			Enfants pubères		GENOTROPIN[a] 0,033 et 0,067 mg/kg/j N = 112	Témoins[b] N = 61
	0,033 mg/kg/j N = 47	0,067 mg/kg/j N = 49	Témoins N = 46	0,067 mg/kg/j N = 16	Témoins N = 15		
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Inflammation de l'œil	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Rougeur oculaire	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trouble de la vue	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Troubles gastro-intestinaux							
Douleur abdominale	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Douleur abdominale haute	1 (2,1)	4 (8,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (4,5)	0 (0,0)
Constipation	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Nausée	0 (0,0)	2 (4,1)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	1 (1,6)
Trouble dentaire	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Vomissements	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Troubles généraux et réactions au point d'administration							
Gêne thoracique	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Douleur thoracique	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Récidive de maladie	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fatigue	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Faim	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Œdème périphérique	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Douleur	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Pyrexie	8 (17,0)	4 (8,2)	2 (4,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	13 (11,6)	2 (3,3)
Soif	0 (0,0)	2 (4,1)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Troubles du système immunitaire							
Hypersensibilité	1 (2,1)	3 (6,1)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	2 (3,3)
Allergie saisonnière	1 (2,1)	3 (6,1)	1 (2,2)	1 (6,3)	1 (6,7)	5 (4,5)	2 (3,3)
Infections et infestations							
Appendicite	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Borréliose	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Infection de l'oreille	1 (2,1)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	0 (0,0)
Infection de l'œil	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Gastroentérite	7 (14,9)	4 (8,2)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	12 (10,7)	1 (1,6)
Impétigo	1 (2,1)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Mononucléose infectieuse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Grippe	8 (17,0)	7 (14,3)	2 (4,3)	3 (18,8)	1 (6,7)	18 (16,1)	3 (4,9)
Infection à mycoplasme	2 (4,3)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Rhinopharyngite	7 (14,9)	5 (10,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (10,7)	1 (1,6)
Orchite	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Otite moyenne aiguë	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Parotidite	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Coqueluche	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Pharyngite	3 (6,4)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	4 (3,6)	1 (1,6)
Pneumonie	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Pyélonéphrite	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Infection des voies respiratoires	0 (0,0)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Rhinite	1 (2,1)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Scarlatine	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Sinusite	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Infection streptococcique	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Amygdalite	7 (14,9)	5 (10,2)	2 (4,3)	1 (6,3)	1 (6,7)	13 (11,6)	3 (4,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	14 (29,8)	20 (40,8)	5 (10,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	36 (32,1)	7 (11,5)
Infection des voies urinaires	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Varicelle	1 (2,1)	0 (0,0)	2 (4,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	2 (3,3)
Infection virale	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Blessure, empoisonnement et complications de l'administration							
Fracture de la cheville	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fracture de la clavicule	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Commotion	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Contusion	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Traumatisme oculaire	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Chute	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fracture du fémur	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fracture de la main	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Traumatisme crânien	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)

Appareil ou système/terme normalisé	Enfants prépubères			Enfants pubères		GENOTROPIN[a] 0,033 et 0,067 mg/kg/j N = 112	Témoins[b] N = 61
	0,033 mg/kg/j N = 47	0,067 mg/kg/j N = 49	Témoins N = 46	0,067 mg/kg/j N = 16	Témoins N = 15		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Luxation articulaire	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (0,9)	1 (1,6)
Traumatisme articulaire	2 (4,3)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Traumatisme d'un membre	1 (2,1)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (6,7)	2 (1,8)	2 (3,3)
Fracture d'un membre inférieur	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Traumatisme buccal	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Surdosage	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fracture du radius	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Accident de la route	1 (2,1)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (6,7)	2 (1,8)	2 (3,3)
Fracture du crâne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Fracture du tibia	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Plaie	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Examens							
Baisse des immunoglobulines G sanguines	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Baisse de la testostérone sanguine	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Baisse de la thyréostimuline (TSH) sanguine	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (0,9)	1 (1,6)
Souffle cardiaque	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Diminution de l'hémoglobine	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Fréquence cardiaque irrégulière	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Bruits cardiaques anormaux	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Baisse de la thyroxine	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Baisse de la thyroxine libre	0 (0,0)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition							
Troubles de l'appétit	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Perte d'appétit	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Augmentation de l'appétit	6 (12,8)	5 (10,2)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	14 (12,5)	0 (0,0)
Intolérance au lactose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Baisse marquée de l'apport alimentaire	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs							
Arthralgie	2 (4,3)	5 (10,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (6,7)	7 (6,3)	2 (3,3)
Problèmes au dos	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Dorsalgie	0 (0,0)	5 (10,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	2 (13,3)	5 (4,5)	3 (4,9)
Troubles de la mâchoire	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Malaise dans un membre	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Déformation d'un membre inférieur	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Crampes musculaires	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Douleur cervicale	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Ostéochondrose	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Douleur aux extrémités	1 (2,1)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	0 (0,0)
Syndrome fémoropatellaire douloureux	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Périostite	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Scoliose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Tendinite	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Torticolis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Troubles du système nerveux							
Perturbation de l'attention	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Épilepsie	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Parésie faciale	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Céphalées	5 (10,6)	9 (18,4)	5 (10,9)	2 (12,5)	0 (0,0)	16 (14,3)	5 (8,2)
Migraine	1 (2,1)	1 (2,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	1 (6,7)	3 (2,7)	2 (3,3)
Trouble moteur	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Trouble du système nerveux	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Paresthésie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Absence épileptique (petit mal)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Hyperactivité psychomotrice	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Syncope	2 (4,3)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Troubles psychiatriques							
Agressivité	3 (6,4)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,4)	0 (0,0)
Apathie	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)

Appareil ou système/terme normalisé	Enfants prépubères			Enfants pubères		GENOTROPIN[a]	Témoins[b]
	0,033 mg/kg/j N = 47	0,067 mg/kg/j N = 49	Témoins N = 46	0,067 mg/kg/j N = 16	Témoins N = 15	0,033 et 0,067 mg/kg/j N = 112	N = 61
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Humeur dépressive	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Dépression	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Trouble dissociatif de l'identité	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trouble de l'alimentation	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Humeur exaltée	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Humeur euphorique	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trouble du contrôle des impulsions	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Irritabilité	2 (4,3)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	0 (0,0)
Trouble mental	1 (2,1)	0 (0,0)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (3,3)
Dérèglement de l'humeur	3 (6,4)	7 (14,3)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	12 (10,7)	0 (0,0)
Sautes d'humeur	3 (6,4)	3 (6,1)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,4)	1 (1,6)
Changement de la personnalité	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Refus scolaire	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trouble du sommeil	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Phobie sociale	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Symptômes de stress	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Troubles rénaux et urinaires							
Calculs vésicaux	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins							
Dysménorrhée	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Gynécomastie	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Hydrocèle	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Ménorragie	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Phimosis	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Torsion testiculaire	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux							
Asthme	1 (2,1)	3 (6,1)	2 (4,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	5 (4,5)	2 (3,3)
Toux	2 (4,3)	2 (4,1)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	5 (4,5)	1 (1,6)
Dyspnée	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Congestion nasale	1 (2,1)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Douleur pharyngolaryngée	1 (2,1)	5 (10,2)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,4)	2 (3,3)
Rhinite allergique	1 (2,1)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	0 (0,0)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés							
Taches café au lait	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Kyste dermique	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Dermite allergique	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Eczéma	2 (4,3)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	1 (1,6)
Hyperhidrose	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Ongle incarné	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Anomalie de la pigmentation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Prurigo	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Psoriasis	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trouble cutané	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Urticaire	1 (2,1)	0 (0,0)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (3,3)
Circonstances sociales							
Port de lentilles ophtalmiques	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Mort d'un parent	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Mort d'un proche	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Mort d'un frère ou d'une sœur	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Divorce des parents	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Agression physique	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Tabagisme	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Problème social	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Interventions chirurgicales et médicales							
Appendicectomie	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Opération pour tumeur au cerveau	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Pose de drain transtympanique	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Correction d'une hernie	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Intervention au ménisque	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Excision d'un néoplasme cutané	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Chirurgie	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	1 (1,6)
Amygdalectomie	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)

Appareil ou système/terme normalisé	Enfants prépubères			Enfants pubères		GENOTROPIN[a] 0,033 et 0,067 mg/kg/j N = 112	Témoins[b] N = 61
	0,033 mg/kg/j N = 47	**0,067 mg/kg/j N = 49**	**Témoins N = 46**	**0,067 mg/kg/j N = 16**	**Témoins N = 15**		
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Extraction dentaire	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Troubles vasculaires							
Hypertension	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Hypotension	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)

TABLEAU 8 : ÉTUDE TRN 88-080 : EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS CHEZ ≥ 2 % DES SUJETS TRAITÉS PAR GENOTROPIN, ET DONT LE LIEN AVEC LE TRAITEMENT ÉTAIT PROBABLE, POSSIBLE, NON ÉVALUABLE OU INCONNU

Effet indésirable	GENOTROPIN[a] 0,033 et 0,067 mg/kg/j N = 112		Témoins[b] N = 61		Enfants prépubères						Enfants pubères			
					0,033 mg/kg/j N = 47		**0,067 mg/kg/j N = 49**		**Témoins N = 46**		**0,067 mg/kg/j N = 16**		**Témoins N = 15**	
	n	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**n**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**n**	**%**
Infection des voies respiratoires supérieures	15	13,4	2	3,3	8	17,0	6	12,2	2	4,3	1	6,3	0	0,0
Augmentation de l'appétit	14	12,5	0	0,0	6	12,8	5	10,2	0	0,0	3	18,8	0	0,0
Dérèglement de l'humeur	11	9,8	0	0,0	3	6,4	6	12,2	0	0,0	2	12,5	0	0,0
Céphalées	10	8,9	1	1,6	5	10,6	4	8,2	1	2,2	1	6,3	0	0,0
Grippe	9	8,0	0	0,0	5	10,6	3	6,1	0	0,0	1	6,3	0	0,0
Gastroentérite	6	5,4	0	0,0	3	6,4	3	6,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Rhinopharyngite	6	5,4	1	1,6	4	8,5	2	4,1	1	2,2	0	0,0	0	0,0
Agressivité	5	4,5	0	0,0	3	6,4	2	4,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Fracture[c]	4	3,6	0	0,0	2	4,2	2	4,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Douleur pharyngolaryngée	4	3,6	1	1,6	1	2,1	3	6,1	1	2,2	0	0,0	0	0,0
Rhinite allergique	4	3,6	0	0,0	1	2,1	3	6,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Sautes d'humeur	4	3,6	1	1,6	3	6,4	1	2,0	1	2,2	0	0,0	0	0,0
Infection de l'oreille	3	2,7	0	0,0	1	2,1	2	4,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Amygdalite	3	2,7	2	3,3	0	0,0	2	4,1	2	4,3	1	6,3	0	0,0
Toux	3	2,7	1	1,6	1	2,1	2	4,1	1	2,2	0	0,0	0	0,0

[a] Incluant tous les sujets traités par GENOTROPIN au sein de la population prise en compte dans l'analyse d'innocuité.
[b] Incluant tous les témoins au sein de la population prise en compte dans l'analyse d'innocuité.
[c] Fracture de la cheville (n = 1 sous GENOTROPIN), de la clavicule (n = 1 sous GENOTROPIN), du radius (n = 1 sous GENOTROPIN), du tibia (n = 2 sous GENOTROPIN).

Étude 88-080 : Effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement

Les effets indésirables qui sont survenus pendant les essais cliniques et qui ont mené à l'arrêt du traitement sont les suivants : trouble dissociatif de l'identité, kyste hypophysaire, sautes d'humeur et irritabilité.

TABLEAU 9 : ÉTUDE CTN 89-050 : INCIDENCE (%) DES EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS PENDANT LE TRAITEMENT CHEZ ≥ 1 % DES PATIENTS

Appareil ou système/terme normalisé	GENOTROPIN 0,047 mg/kg/j N = 18	Groupe témoin N = 19

TABLEAU 9 : ÉTUDE CTN 89-050 : INCIDENCE (%) DES EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS PENDANT LE TRAITEMENT CHEZ ≥ 1 % DES PATIENTS				
	n	**%**	**n**	**%**
TROUBLES ENDOCRINIENS				
Hypothyroïdie	2	11,1	0	0,0
Infection	3	16,7	1	5,3
TROUBLES OCULAIRES				
Hypermétropie	1	5,6	0	0,0
TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION				
Syndrome pseudogrippal	2	11,1	0	0,0
Éruption cutanée au point d'injection	1	5,6	0	0,0
Pyrexie	1	5,6	0	0,0
EXAMENS				
Hausse des taux d'alanine aminotransférase	1	5,6	0	0,0
Hausse des taux d'aspartate aminotransférase	1	5,6	0	0,0
Hausse de l'insulinémie	1	5,6	0	0,0
Baisse de la thyréostimuline (TSH) sanguine	1	5,6	0	0,0
Hausse de la thyréostimuline (TSH) sanguine	1	5,6	0	0,0
Hausse de la triiodothyronine	1	5,6	0	0,0
Hausse de la triglycéridémie	1	5,6	0	0,0
Hausse du pourcentage d'éosinophiles	2	11,1	0	0,0
Baisse du taux d'estradiol	1	5,6	0	0,0
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION				
Intolérance au glucose	1	5,6	0	0,0
Déficit en oligoéléments	1	5,6	0	0,0
TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE				
Épanchement de l'oreille moyenne	1	5,6	0	0,0
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX				
Diarrhée	1	5,6	1	5,3
Nausée	1	5,6	0	0,0
Hernie ombilicale	1	5,6	0	0,0
Vomissements	2	11,1	1	5,3
INFECTIONS ET INFESTATIONS				
Amygdalite aiguë	4	22,2	0	0,0
Bronchite	3	16,7	3	15,8
Infection de l'oreille	1	5,6	0	0,0
Infection fébrile	2	11,1	1	5,3
Gastroentérite	2	11,1	1	5,3
Rougeole	0	0,0	1	5,3
Rhinopharyngite	2	11,1	0	0,0
Otite moyenne	1	5,6	1	5,3
Otite moyenne aiguë	0	0,0	1	5,3
Rhinite	2	11,1	0	0,0
Rubéole	1	5,6	0	0,0
Scarlatine	1	5,6	1	5,3
Sinusite	1	5,6	0	0,0
Infection cutanée	1	5,6	0	0,0
Amygdalite	3	16,7	0	0,0
INFECTIONS ET INFESTATIONS				

TABLEAU 9 : ÉTUDE CTN 89-050 : INCIDENCE (%) DES EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS PENDANT LE TRAITEMENT CHEZ ≥ 1 % DES PATIENTS				
Infection des voies respiratoires supérieures	2	11,1	1	5,3
Varicelle	0	0,0	1	5,3
Infection virale	2	11,1	0	0,0
Infection virale des voies respiratoires supérieures	0	0,0	1	5,3
BLESSURE, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS DE L'ADMINISTRATION				
Morsure d'arthropode	1	5,6	0	0,0
Commotion	1	5,6	0	0,0
Chute	1	5,6	0	0,0
Fracture du pied	1	5,6	0	0,0
Lésion cutanée	1	5,6	0	0,0
TROUBLES DES TISSUS MUSCULOSQUELETTIQUES ET CONJONCTIFS				
Arthralgie	1	5,6	0	0,0
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX				
Perturbation de l'attention	1	5,6	0	0,0
Étourdissements	1	5,6	0	0,0
Céphalées	4	22,2	0	0,0
Altération mentale	1	5,6	0	0,0
Absence épileptique (petit mal)	1	5,6	0	0,0
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES				
Leucocyturie	1	5,6	0	0,0
TROUBLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR ET DES SEINS				
Balanite	0	0,0	1	5,3
Induration mammaire	1	5,6	0	0,0
Gonflement des seins	1	5,6	0	0,0
Gynécomastie	1	5,6	0	0,0
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX				
Asthme	0	0,0	1	5,3
Toux	1	5,6	0	0,0
Douleur pharyngolaryngée	1	5,6	0	0,0
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS				
Dermite allergique	1	5,6	0	0,0
Dermite atopique	1	5,6	0	0,0
Eczéma	1	5,6	0	0,0
Hyperhidrose	1	5,6	0	0,0
Névrodermite	1	5,6	1	5,3
Prurit	1	5,6	0	0,0
Psoriasis	1	5,6	0	0,0
INTERVENTIONS CHIRURGICALES ET MÉDICALES				
Adénoïdectomie	0	0,0	1	5,3
Adéno-amygdalectomie	0	0,0	1	5,3
Myringotomie	0	0,0	1	5,3
Ablation de polypes nasaux	0	0,0	1	5,3
Cure de hernie ombilicale	1	5,6	0	0,0

Essais cliniques menés chez des enfants de petite taille idiopathique
Dans les études sur la petite taille idiopathique, les effets indésirables respiratoires observés le plus fréquemment, chez ≥ 5 % des sujets, incluaient les infections et les infestations (infections des voies respiratoires supérieures, grippe, amygdalite et rhinopharyngite).

Parmi les 15 sujets ayant souffert d'une infection des voies respiratoires supérieures pendant l'étude déterminante, huit étaient prépubères et recevaient GENOTROPIN à la dose de 0,033 mg/kg/jour, alors que les sept autres (dont six étaient prépubères et un, pubère) recevaient GENOTROPIN à la dose de 0,067 mg/kg/jour.

La grippe a touché quatre sujets (dont trois étaient prépubères et un, pubère) du groupe 0,067 mg/kg/jour et cinq sujets du groupe 0,033 mg/kg/jour. Par ailleurs, seuls des patients prépubères sous GENOTROPIN ont fait état d'une rhinopharyngite (dont quatre dans le groupe 0,033 mg/kg/jour et deux dans le groupe 0,067 mg/kg/jour).

Adultes

Essais cliniques menés chez des adultes ayant un déficit en hormone de croissance
On a rapporté deux cas de récidive tumorale, dont un adénome hypophysaire et un craniopharyngiome. La récidive tumorale n'est pas un phénomène inhabituel chez une telle population de patients, mais il n'est pas encore possible d'en comparer la fréquence entre les patients sous hormone de croissance et ceux qui ne le sont pas.

Dans les essais cliniques menés sur l'emploi de GENOTROPIN auprès de 1145 adultes ayant un déficit en hormone de croissance, les effets indésirables consistaient majoritairement en des symptômes légers à modérés de rétention hydrique (enflure ou œdème périphérique, arthralgie, douleur et raideur dans les membres, myalgie, paresthésie et hypoesthésie). Ces effets indésirables, rapportés peu de temps après l'instauration du traitement, tendaient à être passagers et/ou à disparaître après une réduction de la dose.

Le tableau 10 indique les effets indésirables rapportés par ≥ 5 % des adultes qui présentaient un déficit en hormone de croissance et qui ont reçu GENOTROPIN pendant des périodes plus ou moins longues dans le cadre des essais cliniques. Il indique également l'incidence de ces mêmes effets indésirables parmi les sujets témoins au cours de la phase de traitement à double insu de six mois.

TABLEAU 10. EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS PAR ≥ 5 % DES 1145 ADULTES AYANT UN DÉFICIT EN HORMONE DE CROISSANCE ET QUI ONT REÇU GENOTROPIN OU UN PLACEBO PENDANT LES ESSAIS CLINIQUES (EFFETS REGROUPÉS SELON LA DURÉE DU TRAITEMENT)

	Phase à double insu		**Phase ouverte GENOTROPIN**		
Effet indésirable	**Placebo 0-6 mois n = 572 % de patients**	**GENOTROPIN 0-6 mois n = 573 % de patients**	**6-12 mois n = 504 % de patients**	**12-18 mois n = 63 % de patients**	**18-24 mois n = 60 % de patients**
Enflure périphérique	5,1	17,5*	5,6	0	1,7
Arthralgie	4,2	17,3*	6,9	6,3	3,3
Infection des voies respiratoires supérieures	14,5	15,5	13,1	15,9	13,3
Douleur aux membres	5,9	14,7*	6,7	1,6	3,3
Œdème périphérique	2,6	10,8*	3,0	0	0
Paresthésie	1,9	9,6*	2,2	3,2	0
Céphalées	7,7	9,9	6,2	0	0
Raideur des membres	1,6	7,9*	2,4	1,6	0
Fatigue	3,8	5,8	4,6	6,3	1,7
Myalgie	1,6	4,9*	2,0	4,8	6,7
Dorsalgie	4,4	2,8	3,4	4,8	5,0

* Augmentation significative par rapport au placebo; $p \leq 0{,}025$ selon la méthode exacte de Fisher (unilatérale).
n = nombre de patients traités pendant la période indiquée.
% = pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable en question pendant la période indiquée.

Études de prolongation menées chez des adultes

Dans les études de prolongation élargies menées à la suite des premiers essais cliniques, 12 des 3031 patients (0,4 %) ont développé un diabète pendant le traitement par GENOTROPIN. Ces 12 patients présentaient toutefois des facteurs de risque (taux élevé d'hémoglobine glyquée et/ou forte obésité) avant de recevoir GENOTROPIN. Parmi les 3031 patients traités par GENOTROPIN, 61 (2 %) ont ressenti des symptômes du syndrome du canal carpien, qui se sont estompés après une réduction de la dose ou une interruption du traitement (52) ou encore une intervention chirurgicale (9). Parmi les autres effets indésirables rapportés, mentionnons l'œdème généralisé et l'hypoesthésie.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Comme ces manifestations sont signalées sur une base volontaire et que le nombre de patients sous traitement est incertain, il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière fiable leur fréquence ni d'établir une relation causale avec l'utilisation de GENOTROPIN. Les effets indésirables signalés chez les enfants et les adultes depuis la commercialisation du produit sont les mêmes que ceux qui ont été mentionnés précédemment (*voir* **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**).

Des cas de leucémie ont été signalés chez un petit nombre d'enfants qui présentaient un déficit en hormone de croissance et qui ont été traités par la somatropine, le somatrem (rhGH méthionylée) ou une hormone de croissance d'origine hypophysaire. On ne peut cependant affirmer si ces cas sont liés au traitement, au déficit en hormone de croissance proprement dit ou à d'autres traitements administrés en concomitance telle la radiothérapie. Compte tenu des données dont ils disposent à l'heure actuelle,

les experts n'ont pas été en mesure d'établir une relation causale avec l'hormonothérapie. Le risque chez les enfants ayant un déficit en hormone de croissance, s'il en existe un, reste à déterminer (*voir* **CONTRE-INDICATIONS** *et* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant l'emploi approprié de la somatropine : céphalées (enfants et adultes), gynécomastie (enfants) et pancréatite (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

De nouveaux cas de diabète de type 2 ont été signalés.

Des cas d'épiphysiolyse fémorale supérieure et de maladie de Legg-Perthes-Calvé (ostéochondrite primitive de la hanche) ont été signalés chez des enfants traités par l'hormone de croissance. Aucun lien de causalité n'a été établi avec la somatropine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les interactions entre GENOTROPIN et d'autres médicaments n'ont fait l'objet d'aucune étude étant donné que la séquence d'acides aminés de la somatropine recombinante est la même que celle de l'hormone de croissance hypophysaire.

Selon certaines données publiées, un traitement par l'hormone de croissance augmente la clairance de l'antipyrine sous la médiation du cytochrome P450 chez l'humain. Ces données portent à croire que l'administration d'hormone de croissance peut modifier la clairance des composés (corticostéroïdes, stéroïdes sexuels, anticonvulsivants, cyclosporine) reconnus pour être métabolisés par les enzymes hépatiques du cytochrome P450. Une surveillance étroite est donc conseillée lorsque de tels composés sont administrés en concomitance avec l'hormone de croissance.

11β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1

La 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11βHSD-1) est une enzyme microsomale essentielle à la conversion de la cortisone en cortisol, son métabolite actif, dans les tissus hépatiques et les tissus adipeux. L'hormone de croissance et la somatropine inhibent cette enzyme. C'est pourquoi les personnes dont le déficit en hormone de croissance n'est pas traité présentent un taux relativement plus élevé de 11βHSD-1 et de cortisol sérique. L'instauration d'un traitement par la somatropine peut avoir pour effet d'inhiber la 11βHSD-1, de réduire les taux sériques de cortisol et, par conséquent, de révéler une insuffisance surrénale centrale (secondaire) non diagnostiquée. Un traitement substitutif par des glucocorticoïdes pourrait ainsi s'imposer chez les patients traités par la somatropine. Par ailleurs, les patients ayant reçu un diagnostic d'insuffisance surrénale qui sont déjà sous glucocorticoïdes pourraient devoir en augmenter les doses d'entretien ou les doses administrées en situation de stress une fois mis en route le traitement par la somatropine, surtout s'ils prennent de l'acétate de cortisone ou de la prednisone, dont la conversion en métabolites biologiquement actifs dépend de l'activité de la 11βHSD-1.

Glucocorticothérapie concomitante
Un traitement concomitant par des glucocorticoïdes peut inhiber les effets stimulants de l'hormone de croissance sur la croissance. Par conséquent, il faut en régler la dose avec soin chez les enfants ayant un déficit en hormone de croissance et en hormone adrénocorticotrope (ACTH).

Estrogènes administrés par voie orale
Les patientes sous estrogénothérapie substitutive orale peuvent avoir besoin de doses de somatropine plus élevées pour atteindre l'objectif thérapeutique prédéfini.

Insuline et/ou hypoglycémiants oraux/injectables
Il pourrait être nécessaire de modifier les doses d'insuline et/ou d'hypoglycémiants oraux ou injectables chez les diabétiques qui entreprennent un traitement par la somatropine (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par GENOTROPIN (somatropine pour injection) doit se faire sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge du retard de croissance associé à un déficit en hormone de croissance, au syndrome de Turner, à un retard de croissance intra-utérin ou à une petite taille idiopathique chez l'enfant, ainsi que du déficit en hormone de croissance chez l'adulte apparu pendant l'enfance ou à l'âge adulte.

La dose et le schéma posologique de GENOTROPIN doivent être individualisés en fonction des effets du traitement sur la croissance de chaque patient.

Chez les enfants, la réponse à la somatropine tend à diminuer au fil du temps. Cela dit, si la croissance ne s'accélère pas, surtout pendant la première année du traitement, il y a lieu d'évaluer attentivement l'observance thérapeutique et les autres causes possibles de retard de croissance (hypothyroïdie, sous-alimentation, âge osseux avancé et anticorps dirigés contre la rhGH).

Le traitement de l'insuffisance staturale par GENOTROPIN doit être interrompu dès que les épiphyses sont soudées.

Dose recommandée et réglage posologique

Posologie recommandée de GENOTROPIN :

Indication	**Posologie recommandée (mg/kg)**	**Voie**[4]	**Commentaires**
Déficit en hormone de croissance chez l'enfant[1]	0,16-0,24 mg/kg/sem.	s.-c.	Fractionner en 6 ou 7 doses. Le diagnostic de déficit en hormone de croissance doit être confirmé avant l'administration de GENOTROPIN.
Déficit en hormone de croissance chez l'adulte	0,15-0,3 mg/jour[2]	s.-c.	Fractionner en 6 ou 7 doses.
Syndrome de Turner[1]	0,33 mg/kg/**sem.**	s.-c.	Fractionner en 6 ou 7 doses.
Petite taille idiopathique[1]	JUSQU'À 0,47 mg/kg/**sem.**[3]	s.-c.	Fractionner en 6 ou 7 doses.
Retard de croissance intra-utérin[1]	JUSQU'À 0,48 mg/kg/**sem.**	s.-c.	Fractionner en 6 ou 7 doses.

s.-c. = sous-cutanée

[1] La posologie de GENOTROPIN doit être ajustée pour chaque patient.

[2] La dose finale doit être augmentée au besoin selon l'âge et le sexe du patient jusqu'à concurrence de la dose d'entretien quotidienne maximale de 1,33 mg. Les femmes peuvent avoir besoin d'une dose plus élevée que les hommes. Comme la production d'hormone de croissance diminue normalement avec l'âge, la dose requise pourrait être moindre.

[3] Le traitement devrait être interrompu lorsque le patient a pratiquement atteint sa taille adulte (VCS < 2 cm/année et/ou âge osseux > 16 ans chez les garçons et > 14 ans chez les filles) ou une taille se situant à l'intérieur des limites de la normale chez l'adulte (score Z > −2).

[4] GENOTROPIN peut être administré dans la cuisse, la fesse ou l'abdomen; il faut faire la rotation quotidienne des points d'injection pour diminuer les risques de lipoatrophie.

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte

La réponse clinique, les effets indésirables et le dosage sérique de l'IGF-1 peuvent guider le réglage posologique. Le taux d'IGF-1 ne devrait pas dépasser la limite supérieure de la normale enregistrée chez des sujets du même âge et du même sexe.

Il est recommandé de procéder à un dosage de l'IGF-1 à intervalles réguliers et de réduire la dose d'hormone de croissance chez les enfants dont le taux d'IGF-1 plasmatique dépasse par plus de 2 écarts types la valeur de référence.

Retard de croissance intra-utérin (RCIU)

La littérature médicale récente recommande d'instaurer le traitement par la somatropine à des doses plus élevées (p. ex., 0,48 mg/kg/semaine), en particulier chez les enfants de très petite taille (score Z pour la taille < −3) et les enfants pubères ou plus vieux. Une réduction graduelle de la dose (jusqu'à 0,24 mg/kg/semaine) doit être envisagée si un rattrapage important du retard de croissance est observé au cours des premières années du traitement. En revanche, chez les enfants plus jeunes (< 4 ans environ) dont la petite taille est moins marquée (score Z initial pour la taille variant de −2 à −3), il faut envisager d'instaurer le traitement à une dose plus faible (p. ex., 0,24 mg/kg/semaine) que l'on augmentera au besoin, avec le temps. Les effets du traitement sur la croissance doivent être surveillés de près chez tous les enfants, et il faut ajuster la dose de somatropine s'il y a lieu.

L'administration devrait se poursuivre jusqu'à l'arrêt de la croissance du patient (*voir*

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, **Pharmacologie chez l'humain, Pharmacodynamie**). Le traitement devrait être abandonné après un an si le score Z pour la VCS est < +1. Il en est de même si la VCS est < 2 cm/année et, si besoin est de confirmer, si l'âge osseux est > 14 ans chez les filles ou > 16 ans chez les garçons (âge correspondant à la soudure des épiphyses).

Dans les cas de RCIU, on recommande de procéder à un dosage de l'IGF-1 avant le début du traitement, puis tous les 6 mois par la suite. Si, à plusieurs reprises, le taux d'IGF-1 dépasse par plus de 2 écarts types la valeur de référence pour l'âge et le statut pubertaire de l'enfant, on pourrait envisager de régler la dose en fonction du rapport IGF-1/IGFBP-3.

Administration

Pour plus de détails, voir **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**.

Avant d'administrer un produit parentéral, il faut l'examiner visuellement pour s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur, si la solution et le contenant le permettent. N'injectez PAS la solution si elle est trouble.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Surdosage aigu

On possède peu de renseignements sur le surdosage aigu ou chronique de GENOTROPIN (somatropine pour injection). On sait cependant que l'administration intraveineuse d'hormone de croissance entraîne une baisse ponctuelle de la glycémie, suivie d'une hyperglycémie. On croit que l'administration de doses élevées de GENOTROPIN par voie sous-cutanée ou intramusculaire pourrait, en de rares occasions, avoir le même effet.

Surdosage chronique

Un surdosage chronique peut engendrer des signes et des symptômes d'acromégalie compatibles avec une surproduction d'hormone de croissance humaine.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

GENOTROPIN (somatropine pour injection) est une hormone polypeptidique produite par recombinaison génétique. La séquence d'acides aminés du produit est identique à celle de l'hormone de croissance hypophysaire humaine. GENOTROPIN stimule la croissance staturale des enfants ayant un déficit en hormone de croissance. In vitro, les épreuves cliniques et précliniques ont montré que GENOTROPIN est équivalent à l'hormone de croissance hypophysaire sur le plan thérapeutique, et qu'il a un profil pharmacocinétique comparable chez les adultes en santé.

Chez l'enfant, le traitement du déficit en hormone de croissance par GENOTROPIN accélère la vitesse de croissance et augmente le taux d'IGF-1 (facteur de croissance insulinomimétique de type 1) dans des proportions similaires à celles que l'on observe après un traitement par l'hormone de croissance

hypophysaire.

Chez l'adulte, le traitement du déficit en hormone de croissance par GENOTROPIN élève les taux sériques d'IGF-1 à un niveau normal, en plus d'améliorer la composition corporelle et la qualité de vie.

On a par ailleurs démontré que GENOTROPIN et l'hormone de croissance hypophysaire exercent les actions décrites dans les paragraphes qui suivent.

Croissance tissulaire
Croissance du squelette : GENOTROPIN stimule la croissance du squelette chez les enfants ayant un déficit en hormone de croissance. La croissance staturale mesurable observée après l'administration de GENOTROPIN ou d'hormone de croissance hypophysaire est le résultat de l'action exercée sur le cartilage de conjugaison des os longs. Les taux sériques d'IGF-1, qui pourraient contribuer à la croissance du squelette, sont généralement bas chez les enfants ayant un déficit en hormone de croissance, mais tendent à augmenter au cours du traitement par GENOTROPIN, tout comme les taux sériques moyens de phosphatase alcaline.

Croissance des cellules : On a démontré que les enfants qui sont de petite taille en raison d'un déficit en hormone de croissance endogène ont moins de cellules musculaires striées que les enfants en santé. Le traitement par GENOTROPIN entraîne une augmentation à la fois du nombre et de la taille des cellules musculaires.

Métabolisme des protéines
La croissance staturale est facilitée en partie par la synthèse accrue de protéines cellulaires. L'instauration d'un traitement par l'hormone de croissance hypophysaire est suivie d'une rétention azotée, qui se manifeste par une diminution de l'azote uréique sanguin et de l'excrétion urinaire d'azote. Le traitement par GENOTROPIN entraîne une baisse similaire de l'azote uréique sanguin. Chez les adultes présentant un déficit en hormone de croissance, le traitement par GENOTROPIN stimule la synthèse protéique et augmente la masse corporelle maigre dans l'ensemble.

Métabolisme des glucides
Les enfants atteints d'hypopituitarisme connaissent parfois une hypoglycémie à jeun, laquelle peut être atténuée par le traitement par GENOTROPIN. De fortes doses d'hormone de croissance humaine peuvent toutefois provoquer une intolérance au glucose.

Métabolisme des lipides
Chez des patients ayant un déficit en hormone de croissance, l'administration de somatropine recombinante a entraîné une mobilisation des lipides, une réduction des réserves de graisse corporelle et une augmentation des taux plasmatiques d'acides gras.

Métabolisme des minéraux et des marqueurs osseux
Tout comme l'hormone de croissance hypophysaire, la somatropine provoque une rétention du sodium, du potassium et du phosphore chez l'enfant. Chez l'adulte traité, les taux d'ostéocalcine et de procollagène augmentent de façon notable. Le traitement par GENOTROPIN ou l'hormone de croissance hypophysaire est associé à une hausse des concentrations sériques de phosphate inorganique chez les patients ayant un déficit en hormone de croissance, mais ne modifie pas de façon significative la calcémie. L'hormone de croissance pourrait cependant augmenter la calciurie.

Qualité de vie
Des améliorations notables de la qualité de vie, telle qu'évaluée à l'aide du questionnaire *Nottingham Health Profile*, ont été observées sur les plans de l'énergie et du sommeil au sein du groupe traité par l'hormone de croissance par comparaison avec le groupe placebo. Le score total du bien-être obtenu à l'échelle PGWB (*Psychological General Well-Being*) a été nettement meilleur dans le groupe traité que dans le groupe témoin. Une tendance à l'amélioration a été notée dans le groupe traité pour ce qui est des paramètres de l'anxiété, de la dépression et du bien-être positif, mais l'effet du traitement n'était pas statistiquement significatif.

Pharmacocinétique
La réponse à GENOTROPIN n'est apparemment pas différente, que le produit soit administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée, lorsque la fréquence d'administration est la même.

Lorsqu'on a comparé la biodisponibilité relative de GENOTROPIN à celle d'un produit de référence (Kabi, fiole de 4 UI) à une dose courante (0,1 UI/kg), les deux préparations MiniQuick (0,4 et 2,0 mg) ont satisfait aux normes de bioéquivalence telles que formulées dans la ligne directrice canadienne intitulée *Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques*.

Absorption
Le profil pharmacocinétique de GENOTROPIN est similaire après administration intramusculaire et après administration sous-cutanée. Aucune différence significative n'a été notée entre les deux voies d'administration pour ce qui est du délai d'obtention de la concentration maximale (T_{max}), de la concentration maximale (C_{max}) et de l'aire sous la courbe.

L'absorption de GENOTROPIN est d'environ 80 % après injection sous-cutanée. Les concentrations sériques maximales sont atteintes de 3 à 4 heures après l'injection.

STABILITÉ ET CONSERVATION

GENOTROPIN GoQuick :
Avant la reconstitution :
Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) jusqu'à la date de péremption. Ne pas congeler. Ne pas agiter. Laisser le produit dans son emballage original afin de le protéger de la lumière.

Le stylo GoQuick peut se conserver à la température ambiante (≤ 25 °C) pendant un maximum de 4 semaines sans jamais le remettre au réfrigérateur. Après cette période de 4 semaines, il faut le jeter.

Après la reconstitution :
Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant un maximum de 4 semaines. Ne pas congeler. Ne pas agiter. Laisser le produit dans son emballage original afin de le protéger de la lumière.

Une fois sortie du réfrigérateur, la solution reconstituée peut être conservée pendant une période maximale de 2 heures à la température ambiante avant chaque injection. Lorsque l'administration est

terminée, remettre la solution reconstituée au réfrigérateur. Ce cycle peut être répété durant la période de conservation de 4 semaines.

GENOTROPIN MiniQuick :
Avant la reconstitution :
Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) jusqu'à la date de péremption. Ne pas congeler. Ne pas agiter. Laisser le produit dans son emballage original afin de le protéger de la lumière.

La seringue MiniQuick peut se conserver à la température ambiante (≤ 25 °C) pendant un maximum de 6 mois sans jamais la remettre au réfrigérateur. Après quoi, il faut la jeter.

Après la reconstitution :
Utiliser immédiatement ou conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) et utiliser dans les 24 heures qui suivent. Ne pas congeler. Ne pas agiter. Laisser le produit dans son emballage original afin de le protéger de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

GENOTROPIN GoQuick :
Dispositif d'administration de l'hormone de croissance composé d'une cartouche à deux compartiments renfermant GENOTROPIN (et un agent de conservation)
Stylo prérempli GoQuick contenant 5 mg (code de couleur : vert)
Stylo prérempli GoQuick contenant 5,3 mg (code de couleur : bleu)
Stylo prérempli GoQuick contenant 12 mg (code de couleur : violet)

Stylos GoQuick contenant 5,0 mg, 5,3 mg ou 12 mg : emballages de 1 et de 5

Il est possible que tous les formats et toutes les teneurs ne soient pas commercialisés au Canada.

GENOTROPIN MiniQuick :
Dispositif d'administration de l'hormone de croissance composé d'une cartouche à deux compartiments renfermant GENOTROPIN (sans agent de conservation)

Seringues contenant 1,2 mg, 1,6 mg, 1,8 mg ou 2,0 mg : emballages de 4
Seringues contenant 0,2 mg, 0,4 mg, 0,6 mg, 0,8 mg, 1,0 mg, 1,2 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 1,8 mg ou 2,0 mg : emballages de 7 ou de 28 (4 x 7)

Il est possible que tous les formats et toutes les teneurs ne soient pas commercialisés au Canada.

Veuillez consulter le mode d'emploi qui accompagne chaque dispositif d'administration.

Composition
GENOTROPIN (somatropine pour injection) est une poudre lyophilisée stérile de couleur blanche contenant une hormone de croissance recombinante humaine (rhGH) hautement purifiée pour injection sous-cutanée.

Une fois reconstituée, la solution de somatropine recombinante a une osmolalité d'environ 300 mOsm/kg et un pH d'environ 6,7. La concentration de la solution reconstituée varie suivant la teneur et la présentation.

GENOTROPIN GoQuick :
Cartouche de verre (de type 1) contenant la poudre et 1,14 mL de diluant dans deux compartiments séparés par un piston de caoutchouc (bromobutyle). Elle est scellée à une extrémité par un disque de caoutchouc (bromobutyle) et un capuchon d'aluminium et, à l'autre extrémité, par un bouchon de caoutchouc (bromobutyle). La cartouche est enchâssée dans un stylo multidose prérempli jetable. Les présentations GENOTROPIN GoQuick contenant 5 mg, 5,3 mg ou 12 mg de poudre lyophilisée renferment du *m*-crésol; elles ne doivent pas être utilisées chez les patients hypersensibles à cet agent de conservation.

GENOTROPIN MiniQuick :
Cartouche de verre (de type 1) contenant la poudre et 0,275 mL de diluant dans deux compartiments séparés par un piston de caoutchouc (bromobutyle). Elle se présente sous forme de seringue à dose unique. La cartouche est scellée aux deux extrémités par un bouchon de caoutchouc (bromobutyle) et enchâssée dans un manchon en plastique doté d'un piston et d'une collerette. Les présentations GENOTROPIN MiniQuick ne contiennent aucun agent de conservation.

Composition de GENOTROPIN MiniQuick après reconstitution

Présentation	Quantité par seringue
GENOTROPIN MiniQuick 0,2 mg, 0,4 mg, 0,6 mg, 0,8 mg, 1,0 mg, 1,2 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 1,8 mg ou 2,0 mg/seringue	0,22-2,2 mg de somatropine pour injection 0,23 mg de glycine 13,8 mg de mannitol 0,050 mg de phosphate monosodique anhydre 0,027 mg de phosphate disodique anhydre eau pour injection jusqu'à 0,28 mL

Composition de GENOTROPIN GoQuick après reconstitution

Présentation	Quantité par mL
GENOTROPIN GoQuick 5 mg/stylo 5,3 mg/stylo	5,0-5,3 mg de somatropine pour injection 2 mg de glycine 41 mg de mannitol 0,29 mg de phosphate monosodique anhydre 0,28 mg de phosphate disodique anhydre 3 mg de métacrésol eau pour injection jusqu'à 1 mL
GENOTROPIN GoQuick 12 mg/stylo	12,0 mg de somatropine pour injection 2 mg de glycine 40 mg de mannitol 0,41 mg de phosphate monosodique anhydre 0,40 mg de phosphate disodique anhydre 3 mg de métacrésol eau pour injection jusqu'à 1 mL

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Somatropine (USAN, BAN)
Somatropine recombinante = somatropine (rbe)

Dénominations communes : rhGH, somatropine humaine authentique
Hormone de croissance humaine authentique

Nom chimique : Somatropine humaine recombinante
Hormone de croissance humaine recombinante

Formule moléculaire : $C_{900}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$

Masse moléculaire : 22 124 daltons

Formule développée : Chaîne polypeptidique unique formée de 191 résidus d'acides aminés (isomères L); deux ponts disulfures (Cys53-Cys165 et Cys182-Cys189)

ESSAIS CLINIQUES

Études d'efficacité et d'innocuité

Chez l'enfant

La réponse à un traitement par GENOTROPIN à 5,3 mg/mL et à 1,3 mg/mL a été vérifiée dans le cadre de l'étude KIGS (*Kabi International Growth Study*). À cette fin, 46 patients ont reçu la préparation à 5,3 mg/mL, et 342, la préparation à 1,3 mg/mL, à raison de 0,17 à 0,23 UI/kg/semaine pendant au moins un an pour traiter un déficit en hormone de croissance. Après 12 mois de traitement par GENOTROPIN, la taille moyenne des sujets ayant reçu la dose de 1,3 mg/mL est passée de 123,5 ± 19,2 cm à 131,9 ± 18,8 cm, et celle des sujets du groupe à 5,3 mg/mL est passée de 125,0 ± 20,2 à 139,1 ± 17,1 cm. Ainsi, bien que les deux teneurs ne se soient pas révélées équivalentes sur le plan de la biodisponibilité, elles ont été efficaces en contexte clinique.

Retard de croissance intra-utérin

Enfants ayant un retard de croissance intra-utérin (RCIU) non rattrapé à l'âge de 2 ans : On a évalué l'innocuité et l'efficacité de GENOTROPIN dans le traitement de cas de RCIU au cours de quatre essais cliniques déterminants ouverts avec répartition aléatoire et comparaison contre placebo portant sur trois groupes parallèles (deux étant traités par la somatropine et le dernier n'étant pas traité [groupe témoin]). Ces essais ont été menés dans divers centres en France, en Suède, en Finlande, au

Danemark, en Norvège, en Allemagne et en Belgique. Dans tous les cas, le score Z pour la vitesse de croissance staturale (VCS) était le paramètre principal. Comme ce paramètre représente la variation de la taille au cours d'une période donnée (habituellement un an), c'est celui qui se prête le mieux à des comparaisons entre les groupes de traitement en période de croissance rapide (par exemple, la croissance de rattrapage). On a mesuré le score Z pour la VCS sur deux périodes de 12 mois, la première allant du début au 12e mois de l'étude, et la seconde, du 12e au 24e mois. La taille était mesurée au moyen d'un stadiomètre de Harpenden ou d'une autre toise murale; cette mesure est largement utilisée comme façon d'évaluer la réponse au traitement. De plus, afin de réduire les biais au minimum, on a évalué les effets du médicament par comparaison à un groupe non traité, à l'aide de méthodes statistiques intégrant un facteur de correction pour les comparaisons multiples.

Après une période d'observation de 12 mois, les patients (âgés de 2 à 8 ans) ont été répartis de façon aléatoire et ont reçu GENOTROPIN (deux doses dans chaque étude, la plupart du temps 0,24 et 0,48 mg/kg/semaine) en injections sous-cutanées quotidiennes ou n'ont reçu aucun traitement pendant les 24 premiers mois des études. Après ces 24 mois, tous les patients recevaient GENOTROPIN.

Les patients traités par GENOTROPIN, à quelque dose que ce soit, ont considérablement grandi au cours des 24 premiers mois, par rapport à ceux qui n'ont pas été traités. L'accélération de la croissance des enfants sous hormone de croissance qui avaient un RCIU était fonction de la dose. Au début de l'étude, le score Z moyen pour la VCS était de −1,1 ± 1,1 pour les témoins (n = 72), de −1,2 ± 1,4 pour le groupe ayant reçu la dose de 0,033 mg/kg/jour (n = 104) et de −1,2 ± 1,1 pour le groupe ayant reçu la dose de 0,067 mg/kg/jour (n = 117). Par la suite, dans chacun des groupes précités, ce paramètre a pris les valeurs suivantes : −0,8 ± 1,2 (n = 76), 2,5 ± 1,8 (n = 105) et 4,4 ± 2,1 (n = 117) au cours de la première année; puis −0,7 ± 1,0 (n = 59), 0,9 ± 1,8 (n = 105) et 2,1 ± 2,0 (n = 117) au cours de la deuxième année (voir le tableau 11).
Les enfants qui ont reçu 0,48 mg/kg/semaine ont connu une amélioration notable du score Z pour la taille (paramètre secondaire), comparativement à ceux qui ont reçu 0,24 mg/kg/semaine. Au début de l'étude, le score Z pour la taille était de −3,1 ± 0,9 pour les témoins (n = 40), de −3,2 ± 0,8 pour le groupe traité par la dose de 0,033 mg/kg/jour (n = 76) et de −3,4 ± 1,0 pour le groupe traité par la dose de 0,067 mg/kg/jour (n = 93). Après 24 mois de traitement, les paramètres avaient pris les valeurs suivantes dans ces groupes : −2,9 ± 0,9 (n = 40), −2,0 ± 0,8 (n = 76) et −1,7 ± 1,0 (n = 93). La somatropine a donc entraîné une augmentation de la taille chez les enfants de petite taille ayant un RCIU (variation du score Z de 1,2 à la dose de 0,033 mg/kg/jour et de 1,7 à 0,067 mg/kg/jour) (tableau 12). Ces deux doses ont entraîné une croissance moins rapide, mais toutefois constante, entre les 24e et 72e mois de l'étude.

Tableau 11
EFFICACITÉ DE GENOTROPIN DANS LES CAS DE RCIU

(Moyenne ± ET)

	GENOTROPIN (0,24 mg/kg/semaine)	**GENOTROPIN (0,48 mg/kg/semaine)**	**Absence de traitement (groupe témoin)**
Score Z moyen pour la VCS Score Z initial	−1,2 ± 1,4 (n = 104)	−1,2 ± 1,1 (n = 117)	−1,1 ± 1,1 (n = 72)
Score Z pour la VCS au	2,5* ± 1,8 (n = 105)	4,4* ± 2,1 (n = 117)	−0,8 ± 1,2 (n = 76)

12e mois			
Score Z pour la VCS au 24e mois	0,9* ± 1,8 (n = 105)	2,1* ± 2,0 (n = 117)	−0,7 ± 1,0 (n = 59)

* *p* = 0,0001 par rapport au groupe témoin

Tableau 12
EFFICACITÉ DE GENOTROPIN DANS LES CAS DE RCIU

(Moyenne ± ET)

	GENOTROPIN (0,24 mg/kg/semaine) n = 76	**GENOTROPIN (0,48 mg/kg/semaine) n = 93**	**Absence de traitement (groupe témoin) n = 40**
Score Z pour la taille Score Z initial	−3,2 ± 0,8	−3,4 ± 1,0	−3,1 ± 0,9
Score Z au 24e mois	−2,0 ± 0,8	−1,7 ± 1,0	−2,9 ± 0,9
Variation du score Z entre le début et le 24e mois de l'étude	1,2* ± 0,5	1,7*† ± 0,6	0,1 ± 0,3

* *p* = 0,0001 par rapport au groupe témoin
† *p* = 0,0001 par rapport au groupe traité par GENOTROPIN à raison de 0,24 mg/kg/semaine

On a de plus procédé à une analyse supplémentaire de la variation du score Z pour la taille entre le début et le 24e mois de l'étude; cette fois-ci, les covariables étaient le score Z pour la taille au début de l'étude, l'âge au début de l'étude et le sexe des enfants. Il en est ressorti que la somatropine entraîne une variation plus marquée du score Z pour la taille lorsque l'enfant est plus jeune, mais que l'effet demeure quand même important pour les enfants qui ont jusqu'à 8 ans au début du traitement.

Les sujets des quatre essais multicentriques à répartition aléatoire sur l'innocuité et l'efficacité de GENOTROPIN dans les cas de RCIU ont fait l'objet d'un suivi à titre de témoins ou de patients traités pendant 2 et 6 ans, respectivement. Parmi les 188 patients, 49 ont été suivis pendant 2 ans à titre de témoins, 62 ont reçu un traitement continu par GENOTROPIN pendant 6 ans, et 77 ont reçu un traitement discontinu par GENOTROPIN pendant 6 ans. Des 62 patients sous traitement continu, 35 recevaient quotidiennement une dose de 33 µg/kg de poids corporel par jour, alors que 27 recevaient une dose quotidienne de 67 µg/kg/jour. Dans le cas des 77 patients sous traitement discontinu, GENOTROPIN a été administré pendant 2 à 3 ans, puis ne l'a plus été pendant 1 à 2 ans, à la suite de quoi le traitement a parfois été repris à la dose de 33 µg/kg/jour, le tout sur 6 ans en moyenne.

Au début de ces études, l'âge moyen des 188 patients était de 5,2 ans (extrêmes : 2 et 8 ans), et le score Z moyen pour la taille était de −3,4. Au bout de 2 ans, le groupe témoin avait grandi de 0,1 ± 0,1 ET par rapport au début de l'étude (non représenté au tableau 13). Le traitement continu aux doses de 33 et de 67 µg/kg/jour pendant 2 ans a occasionné une croissance staturale de 1,2 et de 1,7 ET respectivement par rapport à la valeur initiale; cette croissance a été de 2,1 et de 2,6 ET respectivement après 6 ans dans les mêmes groupes. La comparaison aux témoins n'était plus possible après 2 ans. Le score Z pour la taille après 72 mois, dans tous les groupes, était supérieur à −2, c'est-à-dire dans les limites de la normale.

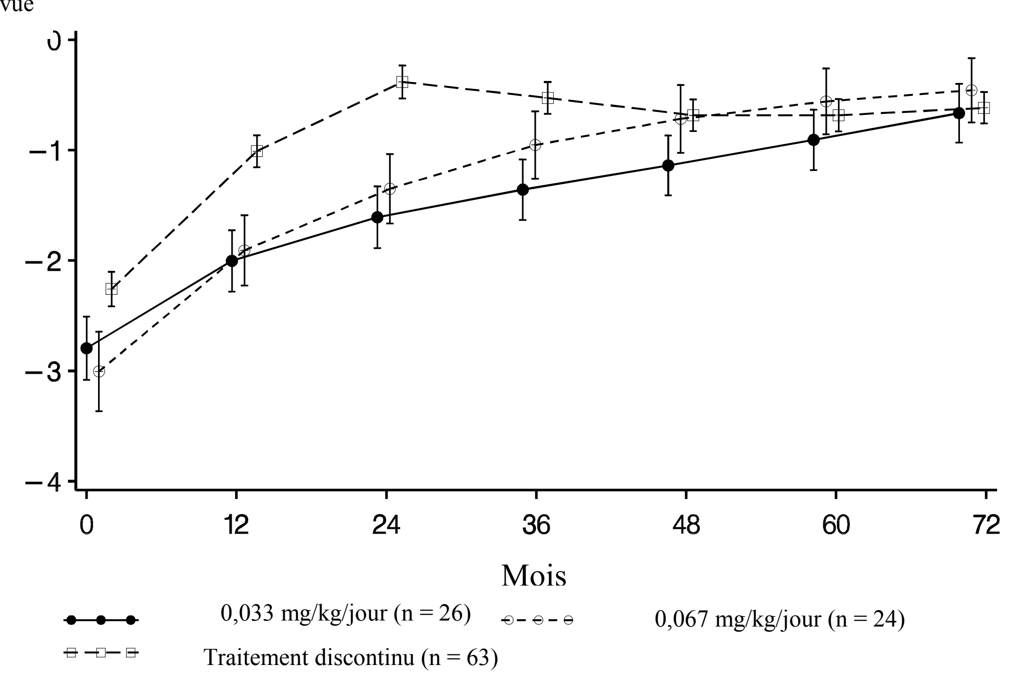
Tableau 13. Effet de l'absence de traitement, d'un traitement discontinu ou d'un traitement continu sur le score Z pour la taille entre le 24e et le 72e mois – population traitée selon le protocole, des mois 0 à 72

Score Z moyen pour la taille	**Groupe de traitement**			
	Traitement discontinu/aucune reprise n = 15	**Traitement discontinu/avec reprises n = 50**	**Traitement continu 0,033 mg/kg/jour n = 27**	**Traitement continu 0,067 mg/kg/jour n = 25**
Variation entre le début et le 24e mois de l'étude	2,4	1,7	1,2	1,7
Variation entre le début et le 72e mois de l'étude	1,6	1,6	2,1	2,6
Variation entre le 24e et le 72e mois	−0,8	−0,1	0,9	0,9
Score Z pour la taille au 72e mois	−1,7	−1,6	−1,4	−1,3

Légende : Traitement continu/aucune reprise = patients qui n'ont pas reçu de traitement entre le 24e et le 72e mois; Traitement discontinu/avec reprises = patients qui ont reçu un traitement entre le 24e et le 72e mois

La figure 2 représente le score Z moyen pour la taille adulte prévue entre le début et le 72e mois de l'étude. Comme on pouvait s'y attendre, les courbes illustrant cette valeur sur la période de 72 mois ont une allure comparable à celle des courbes du score Z pour la taille non ajusté. Dans tous les groupes de traitement, les courbes du score Z pour la taille adulte prévue avoisinaient le 0, ce qui témoigne d'une normalisation de la taille de l'enfant après correction pour le potentiel génétique.

FIGURE 2. EFFET DE LA SOMATROPINE SUR LE SCORE Z MOYEN (± ERREUR TYPE) POUR LA TAILLE ADULTE PRÉVUE POPULATION TRAITÉE SELON LE PROTOCOLE DES MOIS 0 À 72



Remarque : 13 patients exclus (1 dans le groupe à 0,033 mg/kg/jour, 1 dans le groupe à 0,067 mg/kg/jour et 11 dans le groupe sous traitement discontinu) puisqu'on ne disposait pas de certaines observations à leur sujet

Syndrome de Turner

Deux essais cliniques ouverts à répartition aléatoire ont été réalisés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de GENOTROPIN chez des patientes de petite taille atteintes du syndrome de Turner. Celles-ci ont été traitées par GENOTROPIN seulement ou par GENOTROPIN et une hormonothérapie d'appoint (éthinylestradiol ou oxandrolone). Au total, 38 patientes ont reçu la monothérapie par GENOTROPIN. Vingt-deux patientes de l'étude 055 et 16 patientes de l'étude 092 ont été traitées durant 12 mois. La dose de GENOTROPIN utilisée variait entre 0,13 et 0,33 mg/kg/semaine.

Le score Z pour la VCS et la taille est exprimé d'après les normes de référence de Tanner (étude 055) ou de Sempé (étude 092) pour des enfants d'âge identique et de taille normale de même que d'après les normes établies par Ranke (dans les deux études) pour des patientes d'âge identique atteintes du syndrome de Turner, mais non traitées.

Les deux études ont révélé une augmentation statistiquement significative de toutes les variables de croissance linéaire (VCS moyenne, score Z pour la VCS et score Z pour la taille) par rapport aux valeurs initiales, à la suite du traitement par GENOTROPIN (voir le tableau 14). L'augmentation a été plus marquée durant l'étude 055, pendant laquelle les patientes ont reçu de plus fortes doses de GENOTROPIN.

TABLEAU 14. PARAMÈTRES DE CROISSANCE (MOYENNE ± ET) APRÈS 12 MOIS DE TRAITEMENT PAR GENOTROPIN CHEZ DES FILLETTES ATTEINTES DU SYNDROME DE TURNER AU COURS DE DEUX ESSAIS OUVERTS

	GENOTROPIN 0,33 mg/kg/semaine Étude 055, n = 22	**GENOTROPIN De 0,13 à 0,23 mg/kg/semaine Étude 092, n = 16**
Vitesse de croissance staturale (cm/année)		
Valeur initiale	4,1 ± 1,5	3,9 ± 1,0
Valeur au 12[e] mois	7,8 ± 1,6	6,1 ± 0,9
Variation (IC à 95 %)	3,7 (3,0, 4,3)	2,2 (1,5, 2,9)
Score Z pour la vitesse de croissance staturale (normes de Tanner/Sempé)	(n = 20)	
Valeur initiale	−2,3 ± 1,4	−1,6 ± 0,6
Valeur au 12[e] mois	2,2 ± 2,3	0,7 ± 1,3
Variation (IC à 95 %)	4,6 (3,5, 5,6)	2,2 (1,4, 3,0)
Score Z pour la vitesse de croissance staturale (norme de Ranke)		
Valeur initiale	−0,1 ± 1,2	−0,4 ± 0,6
Valeur au 12[e] mois	4,2 ± 1,2	2,3 ± 1,2
Variation (IC à 95 %)	4,3 (3,5, 5,0)	2,7 (1,8, 3,5)
Score Z pour la taille (normes de Tanner/Sempé)		
Valeur initiale	−3,1 ± 1,0	−3,2 ± 1,0
Valeur au 12[e] mois	−2,7 ± 1,1	−2,9 ± 1,0
Variation (IC à 95 %)	0,4 (0,3, 0,6)	0,3 (0,1, 0,4)
Score Z pour la taille (norme de Ranke)		
Valeur initiale	−0,2 ± 0,8	−0,3 ± 0,8
Valeur au 12[e] mois	0,6 ± 0,9	0,1 ± 0,8
Variation (IC à 95 %)	0,8 (0,7, 0,9)	0,5 (0,4, 0,5)

Norme de Ranke établie en fonction de patientes d'âge identique atteintes du syndrome de Turner, mais non traitées.
Normes de Tanner/Sempé établies en fonction d'enfants d'âge identique et de taille normale.
$p < 0,05$ pour toutes les variations par rapport à la valeur initiale

Petite taille idiopathique

On a évalué l'efficacité et l'innocuité à long terme de GENOTROPIN dans des cas de petite taille idiopathique au cours d'un essai clinique ouvert à répartition aléatoire ayant réuni 105 enfants prépubères de petite taille dite idiopathique ainsi que dans un essai ouvert d'appoint de petite envergure et à répartition aléatoire qui regroupait 37 enfants prépubères de petite taille idiopathique. Aux fins de l'essai déterminant, les patients étaient recrutés s'ils étaient de petite taille et si la sécrétion stimulée d'hormone de croissance était > 10 ng/mL. Étant donné que les critères relatifs à la petite taille idiopathique ont été appliqués a posteriori, les patients présentant un RCIU et les patients pubères ont été retranchés des 177 patients recrutés à l'origine. On a suivi l'évolution de la croissance staturale de tous les patients pendant 12 mois, puis on a procédé à une répartition aléatoire après laquelle les patients ont reçu GENOTROPIN ou ont seulement fait l'objet d'un suivi jusqu'à l'atteinte de leur taille définitive. Deux doses de GENOTROPIN ont été évaluées au cours de cet essai : 0,23 mg/kg/semaine (0,033 mg/kg/jour) et 0,47 mg/kg/semaine (0,067 mg/kg/jour). Les caractéristiques initiales des patients qui étaient encore prépubères au moment de la répartition aléatoire (n = 105) étaient les suivantes (moyenne ± ET) : âge chronologique de 11,4 (1,3) ans, score Z pour la taille à −2,4 (0,4),

score Z pour la VCS à −1,1 (0,8), VCS à 4,4 (0,9) cm/an et score Z pour le taux d'IGF-1 à −0,8 (1,4). La médiane de la durée du traitement a été de 5,7 ans. Les scores Z pour la taille définitive sont présentés par groupe de traitement au tableau 15. GENOTROPIN a amélioré la taille définitive des patients par rapport aux sujets témoins. Le gain moyen observé quant à la taille définitive se chiffrait à 9,8 cm chez les filles et à 5,0 cm chez les garçons, après regroupement des résultats obtenus avec les deux doses, comparativement aux sujets témoins non traités. On a relevé un gain de 1 ET chez 10 % des sujets témoins, chez 50 % des sujets ayant reçu 0,23 mg/kg/semaine de GENOTROPIN et chez 69 % des sujets ayant reçu 0,47 mg/kg/semaine de GENOTROPIN.

TABLEAU 15. SCORE Z POUR LA TAILLE DÉFINITIVE CHEZ LES PATIENTS PRÉPUBÈRES DE PETITE TAILLE IDIOPATHIQUE*

	Absence de traitement (n = 30)	GEN à 0,033 mg/kg/j (0,23 mg/kg/sem.) (n = 33)	GEN à 0,067 mg/kg/j (0,47 mg/kg/sem.) (n = 42)	GEN à 0,033 mg/kg/j (0,23 mg/kg/sem.) vs absence de traitement (IC à 95 %)**	GEN à 0,067 mg/kg/j (0,47 mg/kg/sem.) vs absence de traitement (IC à 95 %)**	GEN à 0,033 mg/kg/j (0,23 mg/kg/sem.) vs GEN à 0,067 mg/kg/j (0,47 mg/kg/sem.)**
Score Z pour la taille définitive moins score Z initial	0,41 (0,58)	0,95 (0,75)	1,36 (0,64)	+0,53 (0,20, 0,87) *p* = 0,0022	+0,94 (0,63, 1,26) *p* < 0,0001	−0,41 (−0,72, 0,10) *p* = 0,0105
Score Z pour la taille définitive moins score Z pour la taille définitive prévue au début de l'étude	0,23 (0,66)	0,73 (0,63)	1,05 (0,83)	+0,60 (0,09, 1,11) *p* = 0,0217	+0,90 (0,42, 1,39) *p* = 0,0004	−0,30 (−0,69, 0,09) *p* = 0,1272

*Valeurs moyennes (ET) observées.
** Moyennes (méthode des moindres carrés) d'après l'ANCOVA (le score Z pour la taille définitive de même que la différence entre score Z pour la taille définitive et le score Z pour la taille définitive prévue au début de l'étude ont été ajustés en fonction du score Z pour la taille au début de l'étude)

L'étude d'appoint CTN 89-050, ouverte, multicentrique et à répartition aléatoire, visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de GENOTROPIN chez des enfants prépubères ayant reçu un diagnostic de petite taille idiopathique. On a procédé à la répartition aléatoire des 37 patients qui répondaient aux critères d'admissibilité : 18 ont reçu GENOTROPIN à raison de 0,047 mg/kg de poids corporel par jour, et les 19 autres n'ont pas été traités et ont servi de témoins. Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité – la variation du score Z pour la taille en fonction de l'âge osseux après 36 mois – a été évalué dans la population en intention de traiter, c'est-à-dire 18 sujets dans chaque groupe pour lesquels on disposait d'au moins une mesure d'efficacité. Tous les sujets étaient prépubères au début de l'étude et le sont restés tout au long de celle-ci. Au bout de 36 mois, la valeur du paramètre principal avait augmenté de 0,34 ± 1,60 par rapport à la valeur initiale dans le groupe traité (n = 18) et avait diminué de 0,46 ± 1,58 ET dans le groupe témoin (n = 17), mais l'écart entre les variations moyennes (0,8 ET) n'a pas atteint le seuil de signification statistique ($p = 0,192$). Le score Z pour la taille, en revanche, a augmenté de façon significative par rapport à celui des témoins, tant au 12e qu'au 36e mois ($p < 0,001$), tout comme le score Z pour la VCS en fonction de l'âge osseux et le score Z pour la VCS ($p < 0,001$ dans chaque cas) aux deux périodes de mesure. Les variations moyennes (par rapport à la valeur initiale) de la taille (cm) et de la VCS (cm/année) ont été significativement plus marquées dans le groupe GENOTROPIN que dans le groupe témoin ($p < 0,001$ dans chaque cas). Les sujets ayant gagné au moins 1,0 ET pour ce qui est de la taille étaient significativement plus nombreux dans le groupe GENOTROPIN que dans le groupe témoin après 36 mois ($p < 0,001$). L'amélioration

des paramètres de la croissance reposant sur l'âge chronologique a mieux permis de prévoir la réponse au traitement que les paramètres ajustés en fonction de l'âge osseux.

Chez l'adulte

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte
La poudre lyophilisée GENOTROPIN a été comparée à un placebo au cours de six essais cliniques à répartition aléatoire réunissant 172 adultes ayant un déficit en hormone de croissance. Après une période de traitement de 6 mois à double insu, durant laquelle 85 patients ont reçu GENOTROPIN, et les 87 autres, un placebo, les sujets qui y ont consenti ont reçu GENOTROPIN en mode ouvert pendant une période maximale de 24 mois. GENOTROPIN était administré chaque jour en injection sous-cutanée à la dose de 0,04 mg/kg/semaine pendant le premier mois et de 0,08 mg/kg/semaine pendant les mois suivants.

On a observé une modification bénéfique de la composition corporelle à la fin de la période de 6 mois chez les patients sous GENOTROPIN, par rapport aux patients du groupe placebo. La masse maigre, la teneur en eau et le rapport masse maigre/masse grasse ont augmenté, tandis que la masse grasse et le tour de taille ont diminué. Ces effets ont persisté lorsque le traitement a été poursuivi au-delà de 6 mois. La densité minérale osseuse avait chuté après 6 mois de traitement, mais a retrouvé sa valeur initiale après 12 mois de traitement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamie
L'efficacité de l'hormone de croissance humaine a été mesurée de diverses façons, essentiellement chez le rat. L'hormone de croissance est une hormone anabolique qui exerce des actions variées in vivo et in vitro. Parmi ses effets importants, citons les suivants : stimulation de la croissance somatique postnatale, effets rappelant ceux de l'insuline, effets lipolytiques, effets diabétogènes, effets lactogènes, action « féminisante » et état réfractaire.

On a comparé les effets de GENOTROPIN (somatropine pour injection) sur la croissance à ceux de l'hormone de croissance d'origine hypophysaire chez des rats hypophysectomisés. On a entre autres mesuré le gain pondéral total, la croissance osseuse longitudinale, le poids relatif/poids humide de divers viscères, la captation de sulfite radiomarqué par le cartilage et les taux sériques d'IGF. Il en est ressorti que GENOTROPIN induisait une stimulation significative et liée à la dose des paramètres de la croissance. De plus, la bioactivité de GENOTROPIN s'est avérée équivalente à celle de l'hormone de croissance d'origine hypophysaire, et on n'a pu démontrer aucune différence entre les substances.

L'examen d'autres propriétés pharmacodynamiques de GENOTROPIN et de l'hormone de croissance hypophysaire a révélé que ces deux composés étaient identiques et équipotents sur les plans suivants : effets semblables à ceux de l'insuline (analyse in vivo pour repérer une hypoglycémie transitoire et le transport ou la fixation membranaires des acides aminés; et évaluation in vitro de l'oxydation du glucose marqué au ^{14}C); effets lipolytiques (test in vivo chez la souris obèse permettant de repérer l'hyperglycémie à jeun et l'intolérance au glucose, et évaluation in vitro de la lipolyse dans le tissu adipeux de rats hypophysectomisés et de rats ne l'étant pas); état réfractaire (évaluation in vitro de

l'oxydation du glucose marqué au ^{14}C après un traitement par l'hormone de croissance d'origine hypophysaire ou GENOTROPIN); action féminisante hépatique (recherche in vivo d'une augmentation du nombre de récepteurs lactogènes dans le foie de rats); et tests de fixation in vitro (aux adipocytes du rat et aux membranes hépatocytaires de rates gravides).

Pharmacocinétique
On a étudié les propriétés pharmacocinétiques de GENOTROPIN chez le rat. Ainsi, on a constaté que le T_{max} s'établissait à 1 heure, que l'administration se fasse par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Les pics de concentration étaient fonction de la dose. L'absorption à partir du réservoir sous-cutané ou musculaire était le facteur limitant, les demi-vies étant de 0,85 heure (2 UI/kg) et 1,07 heure (21 UI/kg) après injection sous-cutanée, et de 1,15 heure (2 UI/kg) et 1,22 heure (12 UI/kg) après injection intramusculaire. Les demi-vies d'élimination, établies d'après la portion croissante des courbes, étaient de 20 et 33 minutes après l'injection sous-cutanée, et de 19 et 27 minutes après administration intramusculaire, aux deux doses. La biodisponibilité moyenne d'après ces études a été fixée à 75 % lors de l'administration intramusculaire, et à 43 % lors de l'administration sous-cutanée.

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamie
Les aspects pharmacologiques du traitement de remplacement de l'hormone de croissance (GH) ont été abondamment caractérisés.

La sécrétion hypophysaire de la GH est régulée par deux hormones hypothalamiques : le facteur de libération de la GH (GHRF) et le facteur inhibant la sécrétion de la GH (somatostatine ou GHRIF). La sécrétion de GH stimule la production d'IGF-1 dans certains tissus, notamment le cartilage et le foie. Or, on sait que l'IGF-1 accroît la captation de SO_4^{2-} dans les tissus cartilagineux et favorise ainsi la croissance des cartilages. Des études pharmacologiques réalisées chez l'humain ont montré que les taux d'IGF-1 augmentaient en fonction de la dose après l'administration de GH. Les données pharmacodynamiques obtenues après l'injection sous-cutanée de doses uniques de 0,06, de 0,12 et de 0,24 UI/kg à des volontaires en santé (24 hommes japonais et 24 hommes blancs) ont montré sans équivoque une corrélation dose-réponse, d'après l'ASC_{0-t} des concentrations sériques d'IGF-1. Lorsque la dose de somatropine a été augmentée de 0,06 à 0,12 UI/kg, l'ASC de l'IGF-1 sérique s'est trouvée multipliée par 1,1 chez les Japonais et par 1,2 chez les Blancs. Lorsque la dose a été quadruplée (passant de 0,06 à 0,24 UI/kg), l'ASC a été multipliée par 1,3 et par 1,8 dans les groupes ethniques précités. Ces résultats donnent à penser que cette gamme de doses (0,06-0,24 UI/kg) de somatropine a entraîné une réponse pharmacologique relativement constante.

On a déterminé le profil pharmacocinétique de la somatropine après l'injection sous-cutanée ou intramusculaire unique de 8 UI du produit à 8 volontaires de sexe masculin en santé, selon un plan croisé. Deux semaines de repos thérapeutique séparaient les deux phases de traitement. On a dosé l'IGF-1 avant l'injection et 24 heures après. On a également mesuré les taux sanguins d'acides gras libres avant l'injection et 4 heures après. Dans les deux cas, on notait une hausse considérable par rapport aux valeurs préthérapeutiques, qui n'était toutefois pas notablement différente d'une voie d'administration à l'autre.

Les effets attribués à la GH d'origine hypophysaire sont décrits ci-dessous.

Effets lipolytiques – Après une injection de GENOTROPIN, le taux d'acides gras augmente.

Somatomédines – On a constaté que GENOTROPIN accroissait le taux d'IGF-1 chez des volontaires en santé ainsi que les taux de phosphatases alcalines chez les enfants ayant un déficit en GH.

Activité ostéoblastique – L'augmentation des taux de phosphatases alcalines témoigne de l'activité ostéoblastique stimulée par la GH, et le phénomène s'observe chez la plupart des patients traités par GENOTROPIN.

Bilan azoté – Dans deux études de courte durée, on a montré l'effet favorable de la somatropine recombinante sur le bilan azoté tant chez des enfants ayant un déficit en GH que chez ceux n'en ayant pas. Au cours de la première étude, on a administré du chlorure d'ammonium marqué au ^{15}N avant l'injection de somatropine recombinante (3 UI/m^2/jour par voie sous-cutanée) et 2 jours après. Chez 9 enfants ayant un déficit en GH, le bilan ^{15}N basal s'établissait à 79 ± 15 mg/m^2; il est passé à 166 ± 16 mg/m^2 après 2 jours de traitement par la somatropine, ce qui représente une augmentation de plus de 200 %. Au cours de la seconde étude, on a administré un mélange d'acides aminés marqués au ^{15}N à 3 enfants ayant un déficit en GH, ainsi qu'à 34 enfants de petite taille ne présentant pas ce déficit, avant l'administration de somatropine recombinante (16 µg/kg toutes les 12 heures par voie sous-cutanée) et 4 jours après. Avant l'injection de GH, le renouvellement, la synthèse et le catabolisme des protéines dans l'ensemble de l'organisme se chiffraient à 4,38 ± 0,56, à 3,52 ± 0,60 et à 3,38 ± 0,5 g/kg/jour, respectivement (valeur moyenne pour tous les sujets). L'hormone de croissance a amplifié le renouvellement des protéines en accroissant la synthèse et le catabolisme de ces dernières (la synthèse étant supérieure au catabolisme), d'où une accrétion nette de plus de 200 % par rapport aux valeurs préthérapeutiques (de 0,14 ± 0,03 à 0,35 ± 0,02 g/kg/jour) ($p < 0,001$).

Masse grasse et dépense énergétique – L'administration de somatropine recombinante pendant 6 semaines à 9 enfants ayant un déficit en GH et à 6 enfants de petite taille, à la dose moyenne (± erreur type) de 15,1 ± 0,8 UI/m^2/semaine fractionnée en prises quotidiennes, a entraîné un gain moyen de poids de 0,96 kg et de masse maigre de 1,37 kg, en plus de la perte moyenne de 0,41 kg de masse grasse. De plus, on a observé d'importantes hausses de la dépense énergétique au repos et durant les activités quotidiennes usuelles.

Réponse immunitaire – La réponse immunitaire que stimule la somatropine recombinante est complexe et doit être étudiée plus avant; cela dit, des études distinctes ont permis de découvrir que cette hormone causait une diminution du pourcentage de lymphocytes B et T s'accompagnant de modifications légères et transitoires des réponses mitogènes et des taux de récepteurs de l'interleukine 2. Elle accroît l'activité des cellules NK sans toutefois avoir d'effet sur la fonction des cellules LAK.

Effets rénaux – Il a été montré que la somatropine recombinante, du fait de son action sur le rein, entraînait la conservation du phosphore. Or, on a établi une corrélation significative entre la hausse du taux de calcitriol rénal associée à la carence en phosphore des enfants ayant un déficit en GH et la concentration d'IGF-1; on croit donc que l'effet de la GH pourrait être tributaire de l'IGF-1.

On a de plus constaté que la somatropine recombinante avait un effet lié à la dose sur l'activité ostéoblastique basale et sur la sécrétion nocturne de l'ostéocalcine. L'administration quotidienne de 2 UI à des enfants ayant un déficit en GH n'était pas suffisante pour que les taux sériques d'ostéocalcine atteignent ceux d'un groupe parallèle de volontaires sans déficit en GH, mais on n'a pas observé de différence statistique à ce chapitre entre les patients recevant 4 ou 6 UI de somatropine par jour et les volontaires.

Dans les essais cliniques portant sur des enfants de petite taille ayant un RCIU, on a utilisé des doses de 0,24 mg/kg/semaine (0,033 et 0,067 mg/kg/jour) aux fins de traitement jusqu'à l'atteinte de la taille définitive. On a également employé une dose de 0,10 mg/kg/jour, mais elle a été associée à des effets indésirables graves durant la période d'étude de 24 mois.

Pharmacocinétique
Au cours de l'étude CTN:93-8122-003, chez des enfants de petite taille ayant un RCIU, on a comparé les profils pharmacocinétiques avant (au début de l'étude) et après 6 mois de traitement continu par GENOTROPIN. Dix-huit enfants (taille médiane = -3,5 ET), dont 7 fillettes, ayant un âge médian de 7,6 ans (extrêmes : 3,9 et 11,5 ans) au début de l'étude ont participé à ce volet. Tous étaient prépubères au moment des deux tests, qui ont été réalisés au début de l'étude et après 180 jours (extrêmes : 144 et 259 jours) de traitement par GENOTROPIN à raison de 67 µg/kg de poids corporel par jour.

Aux fins des évaluations pharmacocinétiques, une dose de 67 µg/kg de GENOTROPIN a été administrée au début de l'étude (avant le traitement par GENOTROPIN) et 24 heures après la dernière injection de GENOTROPIN. On a prélevé des échantillons de sang toutes les heures durant les 6 premières heures, puis toutes les 2 heures jusqu'à la 16e heure, et enfin après 20 et 24 heures. On a calculé par analyse statistique descriptive les valeurs de l'ASC, de la C_{max} et du T_{max} au début de l'étude et après 6 mois de traitement. On a exclu un enfant de l'évaluation pharmacocinétique pour cause de posologie inadéquate. Les courbes de la concentration sérique de GH en fonction du temps variaient entre les patients. Le médicament était absorbé lentement, le pic de concentration étant atteint après 3 heures environ (extrêmes : 1,9 et 6,0 pour les deux profils). La dose donnée en début d'étude a entraîné une C_{max} médiane de 33,9 µg/L (extrêmes : 23,1 et 60,4). Ce paramètre était comparable après 6 mois de traitement par GENOTROPIN, se chiffrant à 32,6 µg/L (extrêmes : 17,7 et 66,9). On n'a pas relevé de différence significative pour ce qui est de la valeur médiane des autres paramètres évalués, au début de l'étude et la fin du traitement par GENOTROPIN. Cependant, malgré la similitude globale des deux profils pharmacocinétiques, on constatait une importante variation intra-individuelle du taux sérique de GH qui a influé sur l'ASC, la C_{max} et le T_{max}.

À la lumière des résultats, après 6 mois de traitement quotidien par GENOTROPIN, il n'y a eu aucune accumulation de GH chez les enfants ayant un RCIU ni aucune tendance à l'augmentation ou à la diminution de la valeur des paramètres étudiés.

Gamme posologique pour GENOTROPIN MiniQuick
On a évalué la biodisponibilité relative de GENOTROPIN MiniQuick et de GENOTROPIN à 1,3 mg en poudre pour injection avec diluant au cours de deux études comportant l'administration d'une seule dose de GENOTROPIN MiniQuick et de GENOTROPIN à 1,3 mg (sans agent de conservation) selon un plan de permutation double. La deuxième dose en importance (0,4 mg) et la dose la plus élevée (2,0 mg) de GENOTROPIN MiniQuick ont été choisies pour représenter toute la gamme posologique.

On a en effet jugé que la dose de 0,03 mg/kg de poids corporel représentait un volume d'injection trop important pour l'utilisation de la plus faible teneur (0,2 mg). On a réalisé ces études auprès d'adultes ayant un déficit en GH pour écarter toute variation et toute erreur analytique pouvant résulter de la sécrétion endogène de GH. Les patients ne devaient pas s'injecter de somatropine pendant au moins une semaine avant le début des études.

La bioéquivalence des deux teneurs de GENOTROPIN MiniQuick et de GENOTROPIN a été établie, puisque le critère standard a été satisfait : les bornes de l'intervalle de confiance à 90 % du ratio agent de référence/agent évalué, calculées pour l'ASC et pour la C_{max} (estimations ponctuelles), étaient comprises entre 80,00 % et 125,00 %. Le ratio corrigé pour l'ASC s'est établi à 89,14 (IC à 90 % : 81,14 – 97,93) pour GENOTROPIN MiniQuick à 0,4 mg/GENOTROPIN et à 94,72 (IC à 90 % : 85,44 – 105,01) pour GENOTROPIN MiniQuick à 2,0 mg/GENOTROPIN. Les ratios calculés pour la C_{max} des mêmes préparations se chiffraient respectivement à 87,54 et à 101,06.

TOXICOLOGIE

Toxicité chez l'animal

Toxicité aiguë

Une dose unique de 300 mg/kg de GENOTROPIN (somatropine pour injection) (soit plus de 8000 fois la dose prévue pour l'homme) a été administrée par voie sous-cutanée à des rats Sprague-Dawley; aucun cas de létalité n'a été constaté au cours de la période d'observation de 48 heures.

Toxicité à court terme

On a étudié la toxicité générale de GENOTROPIN chez des rats Sprague-Dawley à la suite de l'injection intramusculaire répétée de doses de 0,34 (0,125 mg), de 1,7 (0,625 mg) et de 8,14 (3,125 mg) UI/kg/jour. Un groupe témoin positif a reçu de la GH humaine (hGH) d'origine hypophysaire à 3,125 mg/jour, tandis qu'un groupe témoin négatif a reçu une solution de phosphate de glycine.

Aucun des rats n'est mort et aucun signe clinique résultant de l'effet de l'hormone n'a été observé. On a noté une augmentation du gain pondéral liée à la dose, par rapport aux animaux témoins, chez les femelles qui recevaient 0,625 ou 3,125 mg/kg/jour de somatropine recombinante. Les femelles ayant reçu de la hGH d'origine hypophysaire (3,125 mg/kg/jour) ont également eu un gain de poids accru. Chez les mâles, le gain de poids a été comparable dans tous les groupes, y compris dans les groupes témoins. La consommation de nourriture des animaux traités se comparait à celle des témoins, sinon qu'elle a été plus importante chez les femelles ayant reçu 3,125 mg/kg/jour de somatropine recombinante ou de hGH d'origine hypophysaire.

L'analyse du poids des organes a révélé une augmentation statistiquement significative du poids absolu et relatif moyen combiné des surrénales chez les mâles, mais pas chez les femelles, ayant reçu 0,625 ou 3,125 mg/kg/jour de GENOTROPIN, de même que chez les mâles ayant reçu la hGH d'origine hypophysaire. On a relevé une légère hausse du poids moyen combiné des ovaires des femelles ayant reçu 3,125 mg/kg/jour de somatropine recombinante ou de hGH.

Dans l'ensemble, l'administration intramusculaire de GENOTROPIN pendant 1 mois a été bien tolérée dans tous les groupes. Une promotion de la croissance (augmentation du gain pondéral) a été mise en évidence chez les rates aux deux doses les plus élevées, mais pas chez les mâles, et elle s'accompagnait d'une plus grande consommation de nourriture. Un petit nodule utérin, traduisant une réaction déciduale transitoire, a été noté chez une rate soumise à la dose élevée de GENOTROPIN. L'effet hormonal s'est également manifesté par une hyperplasie des glandes mammaires liée à la dose chez les femelles ayant reçu les deux plus fortes doses de GENOTROPIN et chez celles qui avaient reçu de la hGH.

Toxicité chronique
On a évalué la toxicité générale de GENOTROPIN dans une population de singes cynomolgus ayant reçu des injections sous-cutanées quotidiennes de 0,13, 0,65 ou 3,23 mg/kg pendant 52 semaines. Les doses de moins de 3,23 mg/kg n'ont eu aucun effet toxique clinique. La dose de 3,23 mg/kg a été associée à une hausse de la progestéronémie durant ce qu'on estimait être la phase lutéale du cycle et à une tendance à la baisse de la prolactinémie chez les mâles et les femelles. Par ailleurs, on notait des signes d'augmentation du taux sérique d'insuline immunoréactive chez les mâles. La prolongation des cycles menstruels ou l'absence de phénomènes cycliques, ou les deux, ont été notées chez certaines femelles soumises à la dose élevée.

Un examen microscopique a révélé une hypertrophie des cellules du tissu adipeux abdominal liée à la dose chez les mâles et les femelles, de même qu'une dilatation/hyperplasie des alvéoles des glandes mammaires. La dilatation des alvéoles a été constatée chez trois femelles de chaque groupe de traitement. Quant à l'hyperplasie des glandes mammaires, elle n'a été observée que chez des animaux ayant reçu une forte dose (un mâle et une femelle). Une régression de ces phénomènes, visible à l'échelle microscopique, s'est produite durant la période de récupération.

Études de reproduction
On a étudié les effets de GENOTROPIN sur le développement embryofœtal à la suite de l'administration de 1, 3 et 10 UI/kg/jour du médicament par voie sous-cutanée chez des rats et de 0,25, 1 et 4 UI/kg/jour par voie intramusculaire chez des lapins. On a constaté des effets sur le gain pondéral de la mère (accru chez les rates et réduit chez les lapines), mais on n'a pas relevé de tératogénicité. Chez les rats ayant reçu le médicament durant la gamétogenèse et jusqu'au septième jour de gestation, la dose de 10 UI/kg/jour a entraîné un anœstrus ou une prolongation des cycles de l'œstrus chez la femelle, de même qu'une diminution de la quantité et de la motilité des spermatozoïdes chez les mâles. Chez des femelles gravides (jours 1 à 7 de la gestation), la dose de 10 UI/kg/jour a entraîné une très légère augmentation des cas de mortalité fœtale. Avec la dose de 3 UI/kg/jour, on a constaté une légère prolongation du cycle de l'œstrus, alors que la dose de 1 UI/kg/jour n'a eu aucun effet.

Au cours d'études périnatales et postnatales chez le rat, les doses de 1, 3 et 10 UI/kg/jour de GENOTROPIN ont favorisé la croissance des mères, mais non des fœtus. Les doses les plus élevées ont entraîné un gain pondéral plus important chez les ratons pendant l'allaitement, mais l'effet n'était plus apparent chez les ratons de 10 semaines. On n'a observé aucun effet indésirable de GENOTROPIN sur la gestation, la morphogenèse, la parturition, la lactation, le développement postnatal ou la capacité de reproduction des petits.

Études de mutagénicité
GENOTROPIN n'a été associé à aucun potentiel de mutagénicité au cours d'une batterie de tests, notamment bactériens, visant à mettre en évidence l'induction de mutations génétiques (test d'Ames sur *Salmonella* et *E. coli*), d'un test visant à montrer le potentiel d'altération des chromosomes dans des cellules humaines (lymphocytes) cultivées in vitro, un test servant à repérer l'induction de mutations génétiques dans des cellules mammaliennes cultivées in vitro (cellules de lymphome murin L5178Y) et d'un test servant à détecter les altérations chromosomiques in vivo (cellules de moelle osseuse de rats).

Immunotoxicité
Au cours d'une étude de 3 mois chez le singe, on a réalisé chez certains animaux, à la fin de la période de traitement, des analyses d'immunologie comme la recherche d'anticorps dirigés contre l'hormone de croissance et les protéines périplasmiques d'*E. coli*. Aucun anticorps de ce type n'a été décelé. Par ailleurs, on n'a observé aucune modification évoquant une réponse immunologique ou une modulation du système immunitaire.

<u>Toxicité chez l'homme</u>

Chez l'enfant
Seul un faible pourcentage des sujets des études cliniques ont éprouvé des effets indésirables pouvant être attribués à GENOTROPIN.

Des réactions au point d'injection ont été signalées par 10,7 % des patients traités. Elles se manifestaient le plus souvent par une douleur ou une sensation de brûlure, mais parfois aussi par une atrophie, une fibrose, des nodules, une éruption cutanée, une hyperpigmentation post-inflammatoire ou des saignements. Une hypothyroïdie bénigne résorbée au moyen de suppléments d'hormone thyroïdienne a été signalée par 3,8 % des sujets; aucun d'eux n'a toutefois dû abandonner le traitement. Une hématurie sporadique a été signalée par 0,5 % des sujets.

Chez l'adulte
Au cours des 6 premiers mois de traitement, 62 % des patients ont signalé des effets indésirables. Le taux d'effets indésirables (35 %) était identique dans le groupe placebo et chez les patients ayant reçu de l'hormone de croissance d'origine hypophysaire pendant 6 à 12 mois. Les effets indésirables les plus fréquents du traitement étaient l'œdème (37,4 % des patients), l'arthralgie (19,1 %), les douleurs ostéomusculaires (15,7 %), la paresthésie (7,8 %) et la raideur ostéomusculaire (6,1 %). On a également signalé des cas de myalgie, de syndrome du canal carpien, d'hypoesthésie, de dorsalgie et de céphalées, mais moins souvent. Un seul effet indésirable grave, soit l'apparition de diabète, a été déclaré probablement imputable au traitement.

Anticorps dirigés contre la somatropine
Au cours des études cliniques, on a procédé à la recherche d'anticorps dirigés contre la somatropine (anti-hGH) chez 419 patients. Six d'entre eux en présentaient au début de l'étude. Le titrage chez 3 de ces 6 patients est devenu négatif en cours d'étude. Par ailleurs, 9 des 413 autres patients ont synthétisé des titres détectables d'anticorps anti-hGH.

Anticorps dirigés contre les protéines périplasmiques d'*E. coli*

GENOTROPIN renferme une très faible quantité de protéines périplasmiques d'*E. coli*. Au cours des études cliniques, peu de patients présentaient de tels anticorps, et dans la plupart des cas, les titres étaient indétectables 12 mois plus tard. Étant donné que de faibles titres d'anticorps peuvent se former chez toute personne à la suite d'une gastro-entérite à *E. coli*, ces résultats sont peu susceptibles d'être associés à un risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jorgensen J.O.L. Human growth hormone replacement therapy; Pharmacological and clinical aspects. Endoc Reviews 12: 189-207, 1991.

2. Job J.C. et al. One year treatment with recombinant Somatropin in prepubertal and pubertal growth hormone deficient patients. Results from a French multicentre trial. Acta Paediatr. Scand. Suppl 347: 187-190, 1988.

3. Albertsson-Wikland K. Clinical trial with authentic recombinant Somatropin in Sweden and Finland. Acta Paediatr Scand Suppl 331: 28-34, 1987.

4. Ranke M.B., Bierich J.R. Clinical experience with authentic recombinant Somatropin - German collaborative study. Acta Paediatr Scand Suppl 331: 9-17, 1987.

5. Bierich J.R. Multicentre clinical trial of authentic recombinant Somatropin in growth hormone deficiency. Acta Paediatr Scand Suppl 337: 135-140, 1987.

6. Albertsson-Wikland K. Simplified growth hormone therapy - first clinical experience with the Kabi-Pen. Acta Paediatr Scand Suppl 343: 163-166, 1988.

7. Danielson K., Neumeyer L., Ritzen M. Genotropin 16 IU KabiVial is more convenient than conventional administration systems for children on growth hormone therapy. Acta Paediatr Scand Suppl 370:208-211. 1990.

8. Rosilio M, Carel JC, Blazy D, Chaussain JL. Growth hormone treatment of children with short stature secondary to intra-uterine growth retardation: Effect of 2 years' treatment and 2 years' follow-up. Horm Res. 1997;48(4):23-28.

9. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: Growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:2816-2821.

10. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, et al. Dose-Dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:4342-50.

11. Toublanc JE, Job JC, et al. The French experience of treatment of Turner syndrome with growth hormone (GH) versus GH + oxandrolone. Turner syndrome: Growth promoting therapies. M. B. Ranke and R. G. Rosenfeld, Elsevier Science Publishers B.V. 1991: 231-236.

12. Vanderschueren-Lodeweyckx, Massa MG, et al. "Growth-promoting effect of growth hormone and low dose ethinyl estradiol in girls with Turner's syndrome." J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 122-126.

13. Job JC and Landier F. Three-year results of treatment with growth hormone, alone or associated with oxandrolone, in girls with Turner syndrome. The Kabi Collaborative Study Group. Horm Res 1991; 35: 229-233.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrGENOTROPIN GoQuick

Hormone de croissance humaine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de GENOTROPIN pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de GENOTROPIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
Chez l'enfant, GENOTROPIN sert à traiter les problèmes de croissance suivants :

- Croissance anormale et production insuffisante d'hormone de croissance par l'organisme.
- Syndrome de Turner. Le syndrome de Turner est une anomalie des chromosomes qui touche les filles et peut entraîner des problèmes de croissance – le médecin est en mesure de le confirmer.
- Taille ou poids insuffisants à la naissance. L'hormone de croissance **peut** aider les enfants à grandir davantage s'ils n'ont pas pu retrouver une taille normale ou maintenir une croissance normale à l'âge de 2 ans ou plus tard.
- Petite taille idiopathique (de cause inconnue).

Chez l'adulte, GENOTROPIN sert à traiter un déficit marqué en hormone de croissance. Ce trouble peut apparaître à l'âge adulte, ou encore durant l'enfance et se poursuivre à l'âge adulte.

Si vous avez reçu GENOTROPIN pour traiter un déficit en hormone de croissance durant l'enfance, on mesurera la quantité de cette hormone dans votre sang quand vous aurez fini de grandir. Si le déficit marqué en hormone de croissance persiste, votre médecin vous suggérera de poursuivre le traitement par GENOTROPIN.

Les effets de ce médicament :
GENOTROPIN est une hormone de croissance humaine (aussi appelée somatropine) recombinante. Elle a la même structure que l'hormone de croissance humaine naturelle, qui est nécessaire à la croissance des os et des muscles. Elle contribue également au développement des quantités appropriées de tissus graisseux et de tissus musculaires. Elle est recombinante, ce qui signifie qu'elle est produite à partir d'une bactérie, et non de tissu humain ou animal.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Vous êtes allergique (hypersensible) à la somatropine ou à l'un des autres ingrédients de GENOTROPIN.
- Vous avez une tumeur active. Avant de commencer à prendre GENOTROPIN, vous devez avoir terminé votre traitement antitumoral, et toute tumeur doit être inactive.
- Vous êtes gravement malade (complications d'une opération à cœur ouvert ou abdominale, insuffisance respiratoire aiguë, trauma accidentel ou problèmes semblables). Si vous avez subi une grosse opération ou si vous êtes sur le point d'en subir une, ou encore si vous allez à l'hôpital pour quelque raison que ce soit, informez-en votre médecin et rappelez aux autres médecins qui vous soignent que vous utilisez une hormone de croissance.
- GENOTROPIN a été prescrit pour stimuler la croissance, mais votre croissance est déjà terminée (les zones de croissance de vos os longs se sont soudées).
- Vous avez un syndrome de Prader-Willi en plus d'une importante obésité ou de graves troubles respiratoires. On a signalé des décès chez des enfants atteints du syndrome de Prader-Willi qui recevaient une hormone de croissance et qui présentaient au moins l'un des facteurs de risque suivants : obésité importante, troubles respiratoires, rhumes et infections des poumons.
- Vous avez une rétinopathie diabétique, complication du diabète causée par des dommages aux vaisseaux sanguins de la membrane sensible à la lumière qui tapisse le fond de l'œil (rétine).

L'ingrédient médicinal :
GENOTROPIN est une hormone de croissance humaine (aussi appelée somatropine) recombinante.

Les ingrédients non médicinaux importants :
Une cartouche du stylo injecteur prérempli renferme 5, 5,3 ou 12 mg de somatropine. La poudre GENOTROPIN contient de la glycine, du phosphate monosodique anhydre, du phosphate disodique anhydre et du mannitol.
Le diluant (solution utilisée pour dissoudre la poudre de somatropine) est composé d'eau pour injection, de mannitol et de métacrésol.

La présentation :
GENOTROPIN se présente sous forme d'une cartouche à deux compartiments qui est contenue dans un stylo multidose prérempli et jetable appelé GoQuick. Un compartiment contient la poudre pour solution injectable et l'autre compartiment contient le diluant pour solution injectable. La poudre est blanche et le diluant est transparent.

Une fois mélangés, la poudre et le liquide fournissent 1 mL de solution injectable.

GENOTROPIN est offert en emballages de 1 stylo GoQuick prérempli et de 5 stylos GoQuick préremplis. Les diverses teneurs et présentations ne sont pas nécessairement toutes commercialisées au Canada.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser GENOTROPIN si :

- **L'enfant présente le syndrome de Prader-Willi et a des troubles de la respiration, fait de l'apnée du sommeil (sa respiration s'interrompt pendant qu'il dort), ronfle ou est atteint d'une infection des voies respiratoires.**

Un médecin connaissant bien les déséquilibres hormonaux et les troubles de la croissance doit examiner le patient pour déterminer si l'emploi de GENOTROPIN est sans danger.

Une fois la poudre GENOTROPIN dissoute, la solution doit être claire comme de l'eau et ne doit pas contenir de particules.

AVANT d'utiliser GENOTROPIN, le patient ou la personne qui s'en occupe doit aviser le médecin dans les cas suivants :

- Si un risque de diabète existe; le médecin devra alors surveiller la quantité de sucre dans le sang du patient pendant le traitement par GENOTROPIN.
- Si le patient est atteint de diabète; il devra alors surveiller soigneusement la quantité de sucre dans son sang pendant le traitement par GENOTROPIN et discuter des résultats avec son médecin pour voir s'il faut modifier la dose de ses médicaments antidiabétiques.
- Si le patient reçoit un traitement à base d'hormones thyroïdiennes; il peut alors s'avérer nécessaire d'adapter la dose d'hormone thyroïdienne.
- Si le patient prend GENOTROPIN pour stimuler sa croissance et qu'il boite ou qu'il se met à boiter pendant sont traitement par l'hormone de croissance, parce que sa hanche est douloureuse.
- Si le patient est aux prises avec des maux de tête intenses, des troubles de la vue ou des vomissements.
- Si une inflammation des muscles (confirmée par le médecin) est apparue près du point d'injection à cause du métacrésol, un agent de conservation; il faudra alors utiliser un produit GENOTROPIN qui ne contient pas de métacrésol.
- Si le patient reçoit GENOTROPIN pour traiter un déficit en hormone de croissance après avoir eu une tumeur; on devra alors vérifier régulièrement si la tumeur a récidivé.
- Si le patient a survécu à un cancer durant l'enfance.
- Si le patient, surtout s'il s'agit d'un enfant, a de graves douleurs abdominales (inflammation du pancréas).
- Si la patiente est enceinte, si elle prévoit le devenir ou si elle allaite.
- Si le patient se met à boiter pendant le traitement par GENOTROPIN.
- Si la patiente est atteinte du syndrome de Turner et contracte une infection des oreilles ou qu'elle souffre de maux de tête.
- Si le patient, en raison d'un hypopituitarisme, reçoit un traitement hormonal substitutif standard; le médecin devra alors surveiller attentivement l'hormonothérapie substitutive durant le traitement par GENOTROPIN.

Après avoir commencé le traitement par GENOTROPIN, certains patients peuvent avoir besoin d'un traitement de substitution de l'hormone thyroïdienne.

Une scoliose (un type de déformation de la colonne vertébrale) préexistante pourrait s'accentuer chez les enfants qui ont connu une croissance rapide.

N'utilisez pas GENOTROPIN si vous êtes enceinte ou si vous essayez de le devenir.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, même ceux qui sont vendus sans ordonnance, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous utilisez les médicaments suivants, il faut en informer votre médecin :

- médicaments contre le diabète;
- hormones thyroïdiennes;
- hormones surrénaliennes synthétiques (corticostéroïdes);
- hormones sexuelles (par exemple, des œstrogènes);
- cyclosporine (un médicament qui affaiblit le système immunitaire après une transplantation);
- médicaments pour contrôler l'épilepsie (anticonvulsivants).

Il se pourrait que votre médecin doive adapter la dose de ces médicaments ou la dose de GENOTROPIN.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie recommandée

La dose utilisée dépend de votre taille, de l'affection pour laquelle vous êtes traité et de l'efficacité de l'hormone de croissance dans votre cas. Chaque personne est différente. Votre médecin vous informera de votre dose individualisée de GENOTROPIN en milligrammes (mg) en fonction de votre poids corporel en kilogrammes (kg), ainsi que de votre schéma de traitement. Ne modifiez ni la dose ni le schéma de traitement sans avoir consulté votre médecin.

Enfants ayant un déficit en hormone de croissance :
De 0,16 à 0,24 mg/kg de poids corporel par semaine. Des doses plus élevées peuvent être utilisées. Lorsque le déficit en hormone de croissance se poursuit à l'adolescence, le traitement par GENOTROPIN devra être poursuivi jusqu'à la fin de votre développement physique.

Fillettes atteintes du syndrome de Turner :
0,33 mg/kg de poids corporel par semaine.

Enfants présentant une petite taille idiopathique :
JUSQU'À 0,47 mg/kg de poids corporel par semaine.

Enfants nés avec une taille plus petite ou un poids plus faible que prévus et présentant un trouble de la croissance :
JUSQU'À 0,48 mg/kg de poids corporel par semaine. Votre médecin décidera de la dose et de la durée du traitement qui conviennent le mieux. Le traitement doit être interrompu : i) après la première année si vous ne répondez pas au traitement ou ii) si vous avez atteint votre taille définitive et avez cessé de grandir.

Adultes ayant un déficit en hormone de croissance :
Vous devriez commencer par une dose de 0,15 à 0,3 mg par jour.
Cette posologie sera progressivement augmentée ou diminuée en fonction des résultats des tests sanguins ainsi que de la réponse clinique et des effets secondaires.
Suivez les directives de votre médecin.

Injection de GENOTROPIN
GENOTROPIN est destiné à l'administration sous-cutanée. Cela signifie qu'il est injecté au moyen d'une courte aiguille dans le tissu graisseux immédiatement sous la peau. Votre médecin a déjà dû vous montrer comment utiliser GENOTROPIN. Effectuez toujours les injections exactement comme votre médecin vous l'a dit. Si vous avez des doutes, demandez de l'aide à votre médecin ou à votre pharmacien.

Veuillez lire attentivement le mode d'emploi du stylo injecteur GoQuick inclus dans cette notice. Vous devez utiliser le stylo injecteur de la façon décrite dans le mode d'emploi.

L'aiguille doit être vissée sur le stylo GoQuick avant le mélange. Utilisez une aiguille neuve pour chaque injection. Les aiguilles ne doivent jamais être réutilisées.

- Préparation de l'injection

Vous pouvez sortir GENOTROPIN du réfrigérateur jusqu'à 2 heures avant votre injection. Cela permettra au produit de se réchauffer légèrement et rendra les injections plus agréables. Lorsque l'administration est terminée, remettez la solution reconstituée au réfrigérateur. Ce cycle peut être répété durant la période de conservation de 4 semaines.

La cartouche à deux compartiments qui renferme à la fois l'hormone de croissance et le liquide pour la dissoudre est contenue dans le stylo GoQuick. On mélange l'hormone de croissance et le diluant en faisant pivoter le porte-cartouche (voir les étapes détaillées dans le Mode d'emploi). Basculez doucement le stylo GoQuick d'avant en arrière de 5 à 10 fois, jusqu'à ce que la poudre soit dissoute.

NE SECOUEZ PAS le stylo lorsque vous mélangez GENOTROPIN. Procédez délicatement. Le fait d'agiter la solution pourrait provoquer la formation de mousse et endommager la substance active de votre médicament. Vérifiez la solution et ne l'injectez pas si elle est trouble ou si elle contient des particules.

- Injection de GENOTROPIN

Tout d'abord, veillez à vous laver les mains et à vous nettoyer la peau.

Injectez-vous l'hormone de croissance à peu près à la même heure chaque jour. Le coucher est un moment idéal, facile à retenir. De plus, l'hormone de croissance est normalement produite en plus grande quantité la nuit.

La plupart des gens s'injectent le produit dans la cuisse ou la fesse. Effectuez l'injection à l'endroit que le médecin vous a montré. Les tissus graisseux de la peau peuvent se rétracter au point d'injection. Pour éviter cela, utilisez à chaque fois un endroit légèrement différent. Cela donne à la peau et à la zone située sous la peau le temps de récupérer avant de recevoir une autre injection.

N'oubliez pas de remettre GENOTROPIN au réfrigérateur immédiatement après l'injection.

Si vous avez utilisé plus de GENOTROPIN que vous n'auriez dû
Si vous avez utilisé trop de GENOTROPIN, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien le plus rapidement possible. La quantité de sucre dans votre sang pourrait devenir trop basse et par la suite trop élevée. Vous pourriez vous mettre à trembler, à transpirer, devenir somnolent ou « vous sentir bizarre », et vous pourriez vous évanouir.

Si vous oubliez d'utiliser GENOTROPIN
Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Il est préférable d'utiliser votre hormone de croissance régulièrement. Si vous oubliez de prendre une dose, effectuez l'injection suivante à l'heure habituelle le lendemain. Prenez note des injections oubliées et informez-en votre médecin lors de votre prochain bilan de santé.

Si vous arrêtez d'utiliser GENOTROPIN
Demandez conseil à votre médecin avant d'arrêter d'utiliser GENOTROPIN.

Si vous avez des questions sur l'emploi de ce produit, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien.

En cas de surdosage, et ce, même en l'absence de symptômes, communiquez immédiatement avec un professionnel de la

santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, GENOTROPIN peut entraîner des effets secondaires, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tous les patients.

Effets secondaires fréquents (susceptibles de se produire chez moins de 1 patient sur 10) :
Formation d'anticorps dirigés contre l'hormone de croissance injectée, mais ces anticorps ne semblent pas empêcher l'hormone de croissance d'agir.

Chez les enfants :
- rougeur, démangeaison ou douleur temporaire au point d'injection.

Chez les adultes :
- engourdissement ou fourmillement;
- raideur dans les bras et les jambes, douleur aux articulations, douleur musculaire;
- rétention d'eau (qui se traduit par un gonflement des doigts ou des chevilles). Ces symptômes peuvent être observés en début de traitement, mais ils disparaissent d'eux-mêmes ou lorsqu'on réduit la dose.

Ces effets secondaires fréquents chez les adultes peuvent apparaître pendant les premiers mois de traitement et s'arrêter d'eux-mêmes ou après la réduction de la dose.

Effets secondaires peu fréquents (susceptibles de se produire chez moins de 1 patient sur 100) :
Chez les enfants :
- engourdissement ou fourmillement;
- raideur dans les bras et les jambes, douleur articulaire, douleur musculaire;
- rétention d'eau (qui se traduit par un gonflement des doigts ou des chevilles en début de traitement).

Chez les adultes :
- douleur ou sensation de brûlure aux mains ou aux aisselles (connues comme le syndrome du canal carpien).

Effets secondaires rares (susceptibles de se produire chez moins de 1 patient sur 1000) :
- diabète de type 2;
- hypertension intracrânienne (augmentation de la pression dans le crâne à cause d'un gonflement du cerveau), qui provoque des symptômes tels que des maux de tête intenses et persistants, des troubles de la vue, des nausées ou des vomissements. Téléphonez à votre médecin si le patient présente ces symptômes.

Effet secondaire très rare (susceptible de se produire chez moins de 1 patient sur 10 000) :
- leucémie.

La peau autour du point d'injection peut devenir inégale ou bosselée, mais cela ne devrait pas être le cas si vous effectuez l'injection à un endroit différent chaque fois.

L'inflammation des muscles près du point d'injection est un effet secondaire très rare pouvant se produire à cause du métacrésol (un agent de conservation). Si votre médecin confirme que vous avez ce genre d'inflammation, vous devrez utiliser un produit GENOTROPIN qui ne contient pas de métacrésol.

Si vous éprouvez un malaise ou une douleur à la hanche ou au genou durant le traitement par GENOTROPIN, votre médecin pourrait considérer qu'il s'agit d'une épiphysiolyse fémorale supérieure ou de la maladie de Legg-Calvé-Perthes (ostéochondrite primitive de la hanche).

Si un effet secondaire quelconque devient grave ou que vous remarquez un effet secondaire non mentionné dans ce dépliant, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de GENOTROPIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre centre de traitement.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser GENOTROPIN passé la date de péremption imprimée sur l'emballage. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Avant de mélanger la poudre avec le liquide, vous devez conserver votre hormone de croissance au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) au plus tard jusqu'à la date de péremption. Vous pouvez la conserver à la température ambiante, à une température ne dépassant pas 25 °C, pendant 4 semaines au maximum, sans la remettre au réfrigérateur; elle doit être jetée après cette période.

GENOTROPIN est sensible à la lumière. Conservez le stylo GoQuick dans l'emballage extérieur afin de protéger GENOTROPIN de la lumière.

Après avoir mélangé la poudre avec le liquide, vous devez conserver GENOTROPIN au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant 4 semaines au maximum. La solution reconstituée peut être conservée pendant une période maximale de 2 heures à la température ambiante avant chaque injection. Lorsque l'administration est terminée, remettez la solution reconstituée au réfrigérateur. Ce cycle peut être répété durant la période de conservation de 4 semaines. Si vous utilisez le protège-aiguille, conservez votre stylo avec le protège-aiguille et le

capuchon noir en place. Si vous n'utilisez pas le protège-aiguille, conservez votre stylo avec le capuchon blanc en place. Voir le Mode d'emploi. Ces mesures vous aideront à protéger GENOTROPIN de la lumière.

Ne congelez pas GENOTROPIN et ne l'exposez pas au gel. S'il a gelé, ne l'utilisez pas.

Ne jetez jamais d'aiguilles avec vos ordures ménagères. Après vous être servi d'une aiguille, vous devez vous en débarrasser avec soin pour que personne ne puisse l'utiliser ni se piquer avec. Votre hôpital ou votre clinique de la croissance pourra vous fournir un contenant spécial pour objets pointus ou tranchants.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux d'égout ni les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. En agissant ainsi, vous contribuerez à préserver l'environnement.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :
--

En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :

- **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou**
- **par la poste au :**
  Programme Canada Vigilance
  Santé Canada
  Indice postal 0701E
  Ottawa (Ontario)
  K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : http://www.pfizer.ca ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001 (Information pharmaceutique).

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 20 janvier 2015

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrGENOTROPIN MiniQuick

Hormone de croissance humaine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de GENOTROPIN pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de GENOTROPIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
Chez l'enfant, GENOTROPIN MiniQuick sert à traiter les problèmes de croissance suivants :

- Croissance anormale et production insuffisante d'hormone de croissance par l'organisme.
- Syndrome de Turner. Le syndrome de Turner est une anomalie des chromosomes qui touche les filles et peut entraîner des problèmes de croissance – le médecin est en mesure de le confirmer.
- Taille ou poids insuffisants à la naissance. L'hormone de croissance **peut** aider les enfants à grandir davantage s'ils n'ont pas pu retrouver une taille normale ou maintenir une croissance normale à l'âge de 2 ans ou plus tard.
- Petite taille idiopathique (de cause inconnue).

Chez l'adulte, GENOTROPIN MiniQuick sert à traiter un déficit marqué en hormone de croissance. Ce trouble peut apparaître à l'âge adulte, ou encore durant l'enfance et se poursuivre à l'âge adulte.

Si vous avez reçu GENOTROPIN MiniQuick pour traiter un déficit en hormone de croissance durant l'enfance, on mesurera la quantité de cette hormone dans votre sang quand vous aurez fini de grandir. Si le déficit marqué en hormone de croissance persiste, votre médecin vous suggérera de poursuivre le traitement par GENOTROPIN MiniQuick.

Les effets de ce médicament :
GENOTROPIN MiniQuick est une hormone de croissance humaine (aussi appelée somatropine) recombinante. Elle a la même structure que l'hormone de croissance humaine naturelle, qui est nécessaire à la croissance des os et des muscles. Elle contribue également au développement des quantités appropriées de tissus graisseux et de tissus musculaires. Elle est recombinante, ce qui signifie qu'elle est produite à partir d'une bactérie, et non de tissu humain ou animal.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Vous êtes allergique (hypersensible) à la somatropine ou à l'un des autres ingrédients de GENOTROPIN MiniQuick.
- Vous avez une tumeur active. Avant de commencer à prendre GENOTROPIN MiniQuick, vous devez avoir terminé votre traitement antitumoral, et toute tumeur doit être inactive.
- Vous êtes gravement malade (complications d'une opération à cœur ouvert ou abdominale, insuffisance respiratoire aiguë, trauma accidentel ou problèmes semblables). Si vous avez subi une grosse opération ou si vous êtes sur le point d'en subir une, ou encore si vous allez à l'hôpital pour quelque raison que ce soit, informez-en votre médecin et rappelez aux autres médecins qui vous soignent que vous utilisez une hormone de croissance.
- GENOTROPIN MiniQuick a été prescrit pour stimuler la croissance, mais votre croissance est déjà terminée (les zones de croissance de vos os longs se sont soudées).
- Vous avez un syndrome de Prader-Willi en plus d'une importante obésité ou de graves troubles respiratoires. On a signalé des décès chez des enfants atteints du syndrome de Prader-Willi qui recevaient une hormone de croissance et qui présentaient au moins l'un des facteurs de risque suivants : obésité importante, troubles respiratoires, rhumes et infections des poumons.
- Vous avez une rétinopathie diabétique, complication du diabète causée par des dommages aux vaisseaux sanguins de la membrane sensible à la lumière qui tapisse le fond de l'œil (rétine).

L'ingrédient médicinal :
L'ingrédient actif est une somatropine recombinante.

Les ingrédients non médicinaux importants :
Une seringue renferme 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8 ou 2,0 mg de somatropine. La poudre contient également de la glycine, du mannitol, du phosphate monosodique anhydre et du phosphate disodique anhydre. Le liquide est composé d'eau pour injection et de mannitol.
GENOTROPIN MiniQuick ne contient aucun agent de conservation.

La présentation :
GENOTROPIN MiniQuick se présente sous forme d'une cartouche à deux compartiments qui est contenue dans une seringue unidose. Un compartiment contient la poudre pour solution injectable et l'autre compartiment contient le diluant pour solution injectable. La poudre est blanche et le diluant est transparent.

Une fois mélangés, la poudre et le liquide fournissent 0,25 mL de solution injectable.

GENOTROPIN MiniQuick est offert en emballages de 4, de 7 ou de 28 seringues. Les diverses teneurs et présentations ne sont pas nécessairement toutes commercialisées au Canada.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser GENOTROPIN si :

- **L'enfant présente le syndrome de Prader-Willi et a des troubles de la respiration, fait de l'apnée du sommeil (sa respiration s'interrompt pendant qu'il dort), ronfle ou est atteint d'une infection des voies respiratoires.**

Un médecin connaissant bien les déséquilibres hormonaux et les troubles de la croissance doit examiner le patient pour déterminer si l'emploi de GENOTROPIN est sans danger.
Une fois la poudre GENOTROPIN dissoute, la solution doit être claire comme de l'eau et ne doit pas contenir de particules.

AVANT d'utiliser GENOTROPIN, le patient ou la personne qui s'en occupe doit aviser le médecin dans les cas suivants :

- Si un risque de diabète existe; le médecin devra alors surveiller la quantité de sucre dans le sang du patient pendant le traitement par GENOTROPIN.
- Si le patient est atteint de diabète; il devra alors surveiller soigneusement la quantité de sucre dans son sang pendant le traitement par GENOTROPIN et discuter des résultats avec son médecin pour voir s'il faut modifier la dose de ses médicaments antidiabétiques.
- Si le patient reçoit un traitement à base d'hormones thyroïdiennes; il peut alors s'avérer nécessaire d'adapter la dose d'hormone thyroïdienne.
- Si le patient prend GENOTROPIN pour stimuler sa croissance et qu'il boite ou qu'il se met à boiter pendant sont traitement par l'hormone de croissance, parce que sa hanche est douloureuse.
- Si le patient est aux prises avec des maux de tête intenses, des troubles de la vue ou des vomissements.
- Si une inflammation des muscles (confirmée par le médecin) est apparue près du point d'injection à cause du métacrésol, un agent de conservation; il faudra alors utiliser un produit GENOTROPIN qui ne contient pas de métacrésol.
- Si le patient reçoit GENOTROPIN pour traiter un déficit en hormone de croissance après avoir eu une tumeur; on devra alors vérifier régulièrement si la tumeur a récidivé.
- Si le patient a survécu à un cancer durant l'enfance.
- Si le patient, surtout s'il s'agit d'un enfant, a de graves douleurs abdominales (inflammation du pancréas).
- Si la patiente est enceinte, si elle prévoit le devenir ou si elle allaite.
- Si le patient se met à boiter pendant le traitement par GENOTROPIN.
- Si la patiente est atteinte du syndrome de Turner et contracte une infection des oreilles ou qu'elle souffre de maux de tête.
- Si le patient, en raison d'un hypopituitarisme, reçoit un traitement hormonal substitutif standard; le médecin devra alors surveiller attentivement l'hormonothérapie substitutive durant le traitement par GENOTROPIN.

Après avoir commencé le traitement par GENOTROPIN, certains patients peuvent avoir besoin d'un traitement de substitution de l'hormone thyroïdienne.

Une scoliose (un type de déformation de la colonne vertébrale) préexistante pourrait s'accentuer chez les enfants qui ont connu une croissance rapide.

N'utilisez pas GENOTROPIN si vous êtes enceinte ou si vous essayez de le devenir.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, même ceux qui sont vendus sans ordonnance, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous utilisez les médicaments suivants, il faut en informer votre médecin :

- médicaments contre le diabète;
- hormones thyroïdiennes;
- hormones surrénaliennes synthétiques (corticostéroïdes);
- hormones sexuelles (par exemple, des œstrogènes);
- cyclosporine (un médicament qui affaiblit le système immunitaire après une transplantation);
- médicaments pour contrôler l'épilepsie (anticonvulsivants).

Il se pourrait que votre médecin doive adapter la dose de ces médicaments ou la dose de GENOTROPIN MiniQuick.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie recommandée

La dose utilisée dépend de votre taille, de l'affection pour laquelle vous êtes traité et de l'efficacité de l'hormone de croissance dans votre cas. Chaque personne est différente. Votre médecin vous informera de votre dose individualisée de GENOTROPIN en milligrammes (mg) en fonction de votre poids corporel en kilogrammes (kg), ainsi que de votre schéma de traitement. Ne modifiez ni la dose ni le schéma de traitement sans avoir consulté votre médecin.

Enfants ayant un déficit en hormone de croissance :
De 0,16 à 0,24 mg/kg de poids corporel par semaine. Des doses plus élevées peuvent être utilisées. Lorsque le déficit en hormone de croissance se poursuit à l'adolescence, le traitement par GENOTROPIN devra être poursuivi jusqu'à la fin de votre développement physique.

Fillettes atteintes du syndrome de Turner :
0,33 mg/kg de poids corporel par semaine.

Enfants présentant une petite taille idiopathique :
JUSQU'À 0,47 mg/kg de poids corporel par semaine.

Enfants nés avec une taille plus petite ou un poids plus faible que prévus et présentant un trouble de la croissance :
JUSQU'À 0,48 mg/kg de poids corporel par semaine. Votre médecin décidera de la dose et de la durée du traitement qui conviennent le mieux. Le traitement doit être interrompu : i) après la première année si vous ne répondez pas au traitement ou ii) si vous avez atteint votre taille définitive et avez cessé de grandir.

Adultes ayant un déficit en hormone de croissance :
Vous devriez commencer par une dose de 0,15 à 0,3 mg par jour.
Cette posologie sera progressivement augmentée ou diminuée en fonction des résultats des tests sanguins ainsi que de la réponse clinique et des effets secondaires.
Suivez les directives de votre médecin.

Injection de GENOTROPIN MiniQuick
GENOTROPIN MiniQuick est destiné à l'administration sous-cutanée. Cela signifie qu'il est injecté au moyen d'une courte aiguille dans le tissu graisseux immédiatement sous la peau. Votre médecin a déjà dû vous montrer comment utiliser GENOTROPIN MiniQuick. Effectuez toujours les injections exactement comme votre médecin vous l'a dit. Si vous avez des doutes, demandez de l'aide à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous ne vous rappelez pas ce que vous devez faire, n'essayez pas d'effectuer l'injection. Demandez à votre médecin de vous le montrer à nouveau.

Vous pouvez sortir GENOTROPIN MiniQuick du réfrigérateur une demi-heure avant votre injection. Cela permettra au produit de se réchauffer légèrement et rendra les injections plus agréables.

Tout d'abord, veillez à vous laver les mains et à vous nettoyer la peau.

Injectez-vous l'hormone de croissance à peu près à la même heure chaque jour. Le coucher est un moment idéal, facile à retenir. De plus, l'hormone de croissance est normalement produite en plus grande quantité la nuit.

La plupart des gens s'injectent le produit dans la cuisse ou la fesse. Effectuez l'injection à l'endroit que le médecin vous a montré. Les tissus graisseux de la peau peuvent se rétracter au point d'injection. Pour éviter cela, utilisez à chaque fois un endroit légèrement différent. Cela donne à la peau et à la zone située sous la peau le temps de récupérer avant de recevoir une autre injection.

Si vous avez utilisé plus de GENOTROPIN MiniQuick que vous n'auriez dû
Si vous avez utilisé trop de GENOTROPIN MiniQuick, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien le plus rapidement possible. La quantité de sucre dans votre sang pourrait devenir trop basse et par la suite trop élevée. Vous pourriez vous mettre à trembler, à transpirer, devenir somnolent ou « vous sentir bizarre », et vous pourriez vous évanouir.

Si vous oubliez d'utiliser GENOTROPIN MiniQuick
Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Il est préférable d'utiliser votre hormone de croissance régulièrement. Si vous oubliez de prendre une dose, effectuez l'injection suivante à l'heure habituelle le lendemain. Prenez note des injections oubliées et informez-en votre médecin lors de votre prochain bilan de santé.

Si vous arrêtez d'utiliser GENOTROPIN MiniQuick
Demandez conseil à votre médecin avant d'arrêter d'utiliser GENOTROPIN MiniQuick.

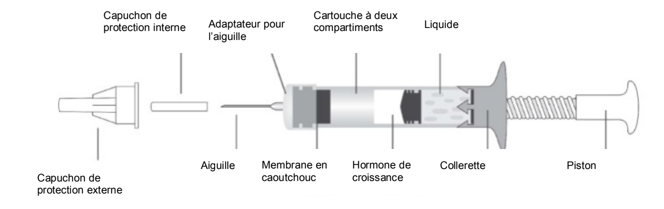
Si vous avez des questions sur l'emploi de ce produit, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien.

Mode d'emploi détaillé
GENOTROPIN MiniQuick est une seringue utilisée pour mélanger et administrer une dose unique de GENOTROPIN (hormone de croissance).

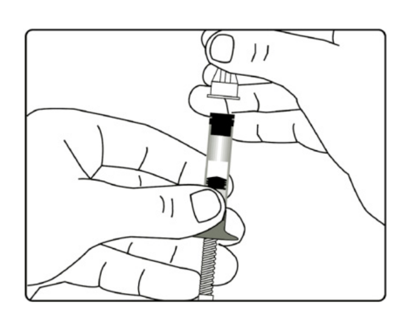
Chaque GENOTROPIN MiniQuick est préchargé avec une cartouche à deux compartiments et une aiguille. Si vous avez besoin d'aiguilles supplémentaires, procurez-vous des aiguilles Becton Dickinson Micro-Fine identiques à celles qui sont fournies avec le MiniQuick. Le volume injecté est toujours de 0,25 mL.

GENOTROPIN MiniQuick est un dispositif jetable. Après vous être administré la dose, débarrassez-vous du dispositif de la façon décrite par le pharmacien.

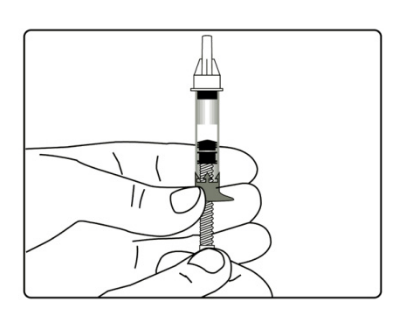
Le diagramme ci-dessous illustre les divers composants.



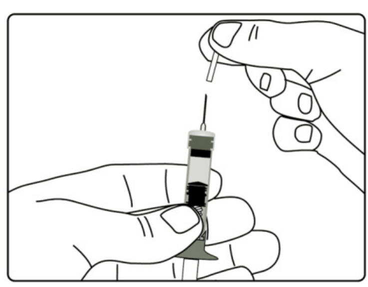
La cartouche de GENOTROPIN MiniQuick contient l'hormone de croissance en poudre dans un compartiment et le liquide dans l'autre. Quand vous tournez le piston de la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre, la poudre et le liquide se mélangent, et la poudre se dissout.



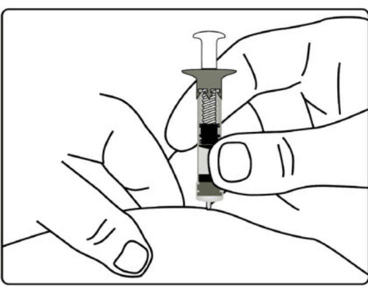
1. Retirez le papier recouvrant l'aiguille. Fixez l'aiguille sur GENOTROPIN MiniQuick en la vissant à fond jusqu'à ce qu'elle ne puisse plus tourner. Assurez-vous que l'aiguille est bien placée à l'extrémité de la membrane en caoutchouc avant de la visser à la seringue.



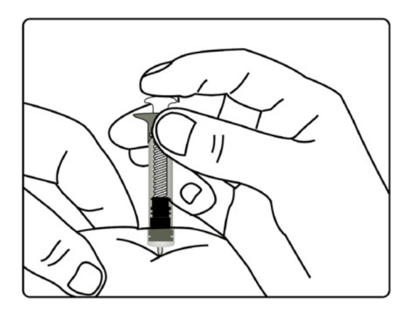
2. Tenez Genotropin MiniQuick de sorte que l'aiguille pointe vers le haut. Tournez le piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'au bout. N'AGITEZ PAS la solution. Mélangez doucement. Le fait de secouer la solution pourrait faire mousser l'hormone de croissance et endommager la substance active. Vérifiez que la solution est claire et n'utilisez que les solutions qui ne contiennent pas de particules.



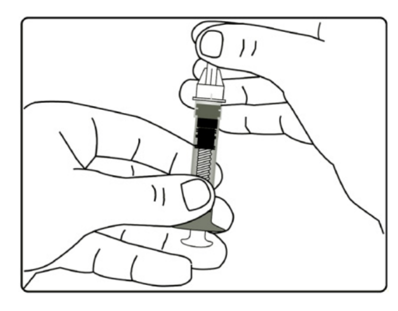
3. Retirez les capuchons de protection interne et externe de l'aiguille.



4. Pincez la peau fermement au point d'injection et enfoncez l'aiguille dans le pli cutané.



5. Poussez le piston aussi loin que possible afin d'injecter tout le contenu de GENOTROPIN MiniQuick. Attendez quelques secondes avant de retirer l'aiguille de la peau, afin de vous assurer que toute l'hormone de croissance a bien été injectée.



6. Après l'injection, remettez le capuchon externe de l'aiguille. Suivez les recommandations d'usage pour jeter la seringue et l'aiguille.

Complément d'information

Y a-t-il un problème si je vois des bulles dans la seringue?
Non. Il n'est pas nécessaire de chasser l'air contenu dans GENOTROPIN MiniQuick. Cette faible quantité d'air n'a aucune conséquence sur l'injection.

Que faire sur je sens une résistance quand je tourne le piston (étape 2) ou quand je fais l'injection (étape 5)?
Il se peut que la résistance soit due au fait que l'aiguille a été insérée en biais dans la membrane en caoutchouc. Remettez soigneusement le capuchon de protection externe (celui qui est blanc et opaque) sur l'aiguille et dévissez dans le sens inverse des aiguilles d'une montre afin de retirer l'aiguille. Tenez la seringue de sorte que le piston pointe vers le haut et replacez l'aiguille correctement au bout de la seringue. Vissez l'aiguille dans la seringue.

Que faire si l'aiguille est endommagée ou tordue?
Jetez-la et utilisez-en une neuve pour l'injection.

En cas de surdosage, et ce, même en l'absence de symptômes, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, GENOTROPIN MiniQuick peut entraîner des effets secondaires, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tous les patients.

Effets secondaires fréquents (susceptibles de se produire chez moins de 1 patient sur 10) :
Formation d'anticorps dirigés contre l'hormone de croissance injectée, mais ces anticorps ne semblent pas empêcher l'hormone de croissance d'agir.

Chez les enfants :
- rougeur, démangeaison ou douleur temporaire au point d'injection.

Chez les adultes :
- engourdissement ou fourmillement;
- raideur dans les bras et les jambes, douleur aux articulations, douleur musculaire;
- rétention d'eau (qui se traduit par un gonflement des doigts ou des chevilles). Ces symptômes peuvent être observés en début de traitement, mais ils disparaissent d'eux-mêmes ou lorsqu'on réduit la dose.

Ces effets secondaires fréquents chez les adultes peuvent apparaître pendant les premiers mois de traitement et s'arrêter d'eux-mêmes ou après la réduction de la dose.

Effets secondaires peu fréquents (susceptibles de se produire chez moins de 1 patient sur 100) :
Chez les enfants :
- engourdissement ou fourmillement;
- raideur dans les bras et les jambes, douleur articulaire, douleur musculaire;
- rétention d'eau (qui se traduit par un gonflement des doigts ou des chevilles en début de traitement).

Chez les adultes :
- douleur ou sensation de brûlure aux mains ou aux aisselles (connues comme le syndrome du canal carpien).

Effets secondaires rares (susceptibles de se produire chez moins de 1 patient sur 1000) :
- diabète de type 2;
- hypertension intracrânienne (augmentation de la pression dans le crâne à cause d'un gonflement du cerveau), qui provoque des symptômes tels que des maux de tête intenses et persistants, des troubles de la vue, des nausées ou des vomissements. Téléphonez à votre médecin si le patient présente ces symptômes.

Effet secondaire très rare (susceptible de se produire chez moins de 1 patient sur 10 000) :
- leucémie.

La peau autour du point d'injection peut devenir inégale ou bosselée, mais cela ne devrait pas être le cas si vous effectuez l'injection à un endroit différent chaque fois.

Si vous éprouvez un malaise ou une douleur à la hanche ou au genou durant le traitement par GENOTROPIN, votre médecin pourrait considérer qu'il s'agit d'une épiphysiolyse fémorale supérieure ou de la maladie de Legg-Calvé-Perthes (ostéochondrite primitive de la hanche).

Si un effet secondaire quelconque devient grave ou que vous remarquez un effet secondaire non mentionné dans ce dépliant, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de GENOTROPIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre centre de traitement.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser GENOTROPIN MiniQuick passé la date de péremption imprimée sur l'emballage. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Avant de mélanger la poudre avec le liquide, vous devez conserver l'hormone de croissance au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) au plus tard jusqu'à la date de péremption. Vous pouvez la conserver à la température ambiante, à une température ne dépassant pas 25 °C, pendant 6 mois au maximum. Durant ou après ces 6 mois, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur. Il doit être jeté après cette période.

GENOTROPIN MiniQuick est sensible à la lumière. Conservez le contenant dans l'emballage extérieur afin de protéger GENOTROPIN MiniQuick de la lumière.

Après avoir mélangé la poudre avec le liquide, il faut utiliser l'hormone de croissance sans tarder. Au besoin, vous pouvez la conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant 24 heures au maximum, dans l'emballage extérieur pour protéger GENOTROPIN MiniQuick de la lumière. Si l'injection n'est pas faite en l'espace de 24 heures, n'utilisez pas le produit.

Ne congelez pas GENOTROPIN MiniQuick et ne l'exposez pas au gel. S'il a gelé, ne l'utilisez pas.

N'utilisez pas GENOTROPIN MiniQuick si la solution n'est pas claire, si elle contient des particules ou si elle a gelé.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux d'égout ni les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin.

Ne jetez jamais d'aiguilles ni de seringues vides avec vos ordures ménagères. Après vous être servi d'une aiguille, vous devez vous en débarrasser avec soin pour que personne ne puisse l'utiliser ni se piquer avec. Votre hôpital ou votre clinique de la croissance pourra vous fournir un contenant spécial pour objets pointus ou tranchants.

En agissant ainsi, vous contribuerez à préserver l'environnement.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet

Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :

- **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou**
- **par la poste au :**
  Programme Canada Vigilance
  Santé Canada
  Indice postal 0701E
  Ottawa (Ontario)
  K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : http://www.pfizer.ca ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001 (Information pharmaceutique).

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 20 janvier 2015

GENOTROPIN^MD GOQUICK^MC 5

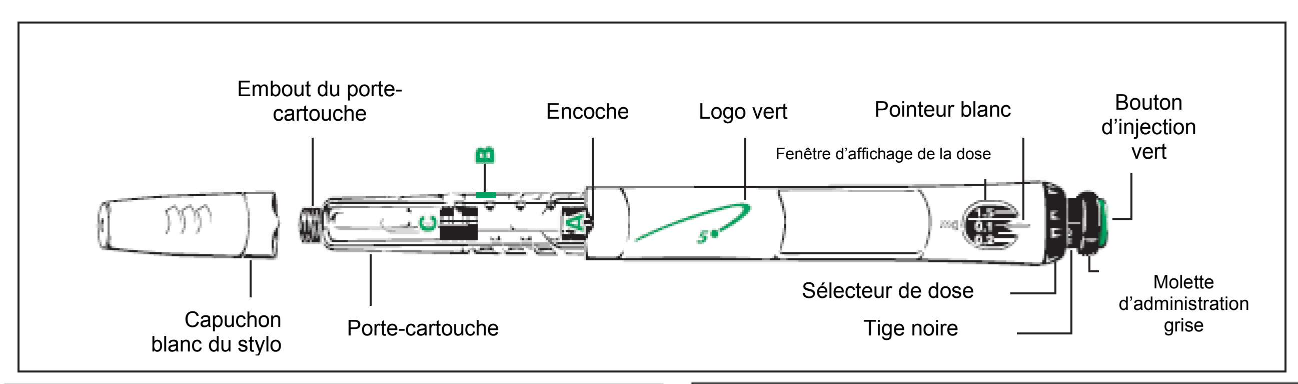
MODE D'EMPLOI

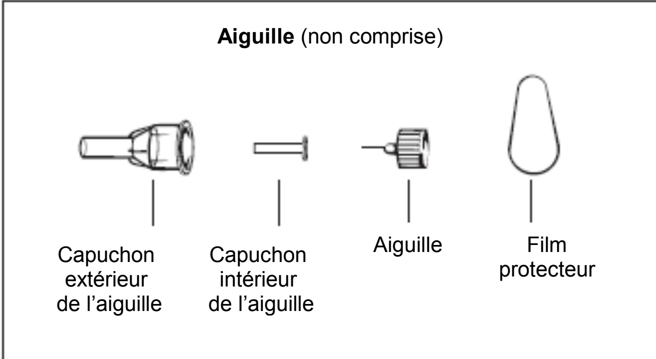
Information importante
Lisez attentivement les instructions qui suivent avant d'utiliser GoQuick.
Si vous avez des questions à propos de votre traitement par GENOTROPIN ou de la dose à utiliser, téléphonez à votre médecin ou à votre infirmière.

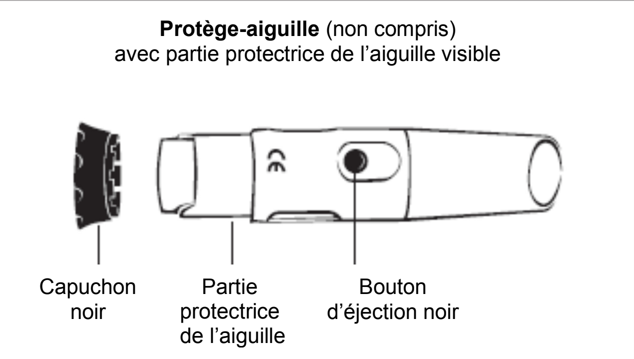
À propos de GoQuick
GoQuick est un stylo injecteur prérempli, multidose et jetable. Il contient 5,0 mg de somatropine. Après reconstitution, la concentration de somatropine est de 5,0 mg par mL. Le contenu des deux compartiments du stylo est mélangé une seule fois, lors de l'utilisation d'un nouveau stylo. Un même stylo peut être utilisé pendant un maximum de 28 jours après le mélange. Vous n'avez jamais besoin de changer de cartouche. Quand le stylo est vide, il suffit d'en utiliser un nouveau.

Le stylo contient un sélecteur de dose. La dose est réglée une seule fois sur un nouveau stylo. Le stylo délivre ensuite la même dose à chaque injection. Vous pouvez utiliser le stylo avec ou sans le protège-aiguille.

Avant d'utiliser GoQuick
- Demandez à votre médecin ou à votre infirmière de vous montrer comment procéder.
- Assurez-vous de connaître votre dose et les parties du stylo.
- Assurez-vous que votre stylo a un bouton d'injection vert.
- Lavez-vous les mains.



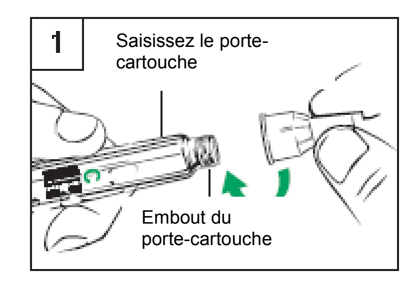




Réglage et utilisation d'un nouveau stylo GoQuick

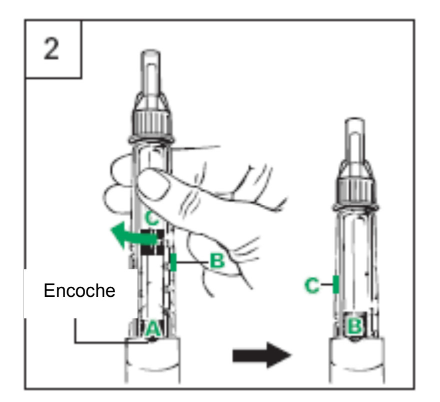
Étape 1. Fixation de l'aiguille

a. Retirez le capuchon blanc du stylo.
b. Retirez le film protecteur de l'aiguille neuve.
c. Saisissez fermement le porte-cartouche (figure 1).
d. Placez l'aiguille sur l'embout du porte-cartouche.
e. Vissez délicatement l'aiguille sur le stylo. Ne serrez pas trop.
f. Laissez les deux capuchons sur l'aiguille.



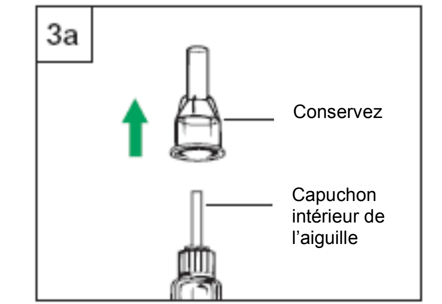
Étape 2. Mélange de GENOTROPIN

a. Tenez le stylo de sorte que l'aiguille pointe vers le haut et que la partie **A** soit face à vous (figure 2).
b. Tournez **fermement** le porte-cartouche dans le stylo jusqu'à ce que la partie **B** clique dans l'encoche.
   - Inclinez doucement le stylo d'un côté puis de l'autre. Ne le secouez pas. Les secousses pourraient endommager l'hormone de croissance.
c. Assurez-vous que le liquide dans la cartouche est clair. Toute la poudre doit être dissoute.
   - Si elle n'est pas dissoute, inclinez doucement le stylo d'un côté puis de l'autre plusieurs fois.
d. Examinez de nouveau le liquide. Assurez-vous qu'il est clair.
   - Si le liquide est clair, passez à l'étape 3.
   - Si le liquide est toujours trouble ou si vous voyez de la poudre, utilisez un nouveau stylo.

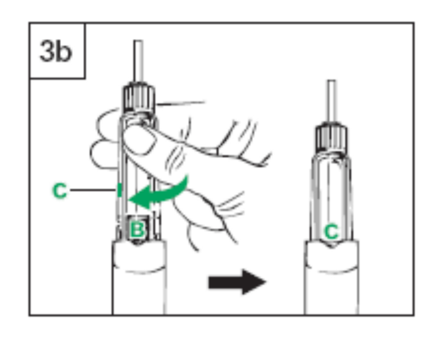


Étape 3.Élimination de l'air

a. Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille. Gardez-le afin de le remettre sur l'aiguille (figure 3a).
b. Laissez le capuchon intérieur de l'aiguille en place.

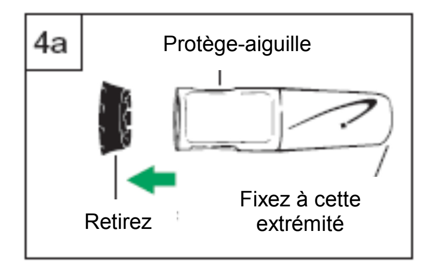


c. Tenez le stylo de sorte que l'aiguille pointe vers le haut (figure 3b).
d. Tapotez légèrement le porte-cartouche pour chasser l'air qui pourrait s'y trouver.
e. Tournez **fermement** le porte-cartouche dans le stylo jusqu'à ce que la partie **C** clique dans l'encoche.
   - Il se peut que du liquide apparaisse autour du capuchon intérieur de l'aiguille.

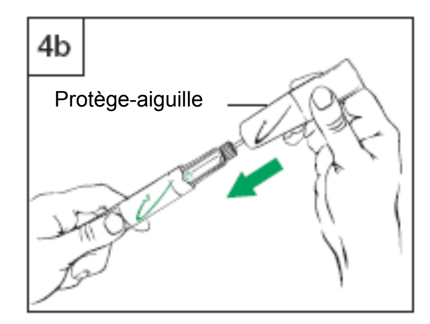


Étape 4. Fixation du protège-aiguille (optionnelle)

a. Retirez le capuchon noir du protège-aiguille (figure 4a).
   - Si la partie protectrice de l'aiguille se déplace, remettez-la en place sur le protège-aiguille jusqu'au déclic.

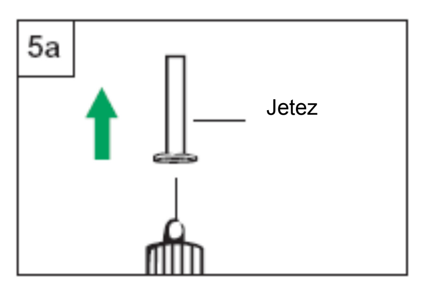


   - Tenez le stylo d'une main en dessous du logo vert. De l'autre main, tenez le protège-aiguille en dessous de la partie protectrice de l'aiguille (figure 4b).
   - Alignez le logo noir du protège-aiguille avec le logo vert du stylo. Poussez soigneusement le protège-aiguille sur le stylo jusqu'à ce qu'il soit inséré correctement.



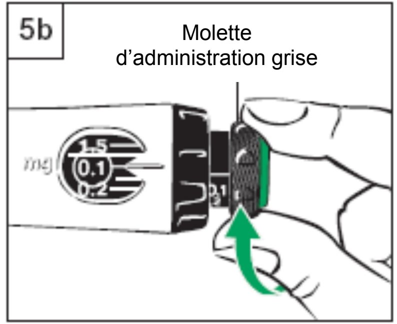
Étape 5. Amorce du stylo

a. Retirez le capuchon intérieur de l'aiguille. Jetez-le (figure 5a).



b. Vérifiez que « 0,1 mg » apparaît dans la fenêtre d'affichage de la dose.

c. Tournez à fond la molette d'administration grise dans le sens des flèches jusqu'à ce qu'elle s'arrête de cliquer (figure 5b).

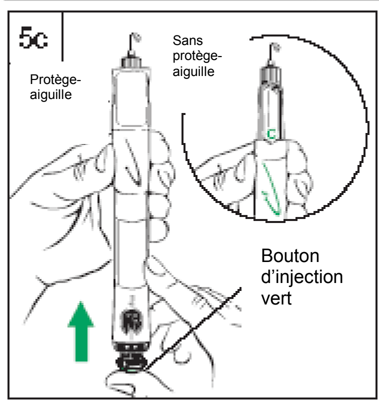


d. Tenez le stylo de sorte que l'aiguille pointe vers le haut (figure 5c avec et sans protège-aiguille).

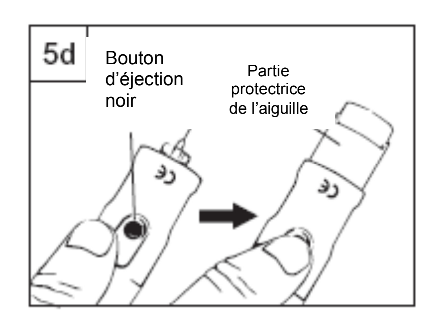
e. Appuyez sur le bouton d'injection vert jusqu'à ce que du liquide apparaisse.

f. Si le liquide ne sort pas de l'aiguille à l'étape « e », répétez une ou deux fois les étapes « b » à « e » de cette section.

g. Si le liquide ne sort toujours pas, n'utilisez pas le stylo.
   - Consultez la liste de questions et réponses figurant à la fin de ce mode d'emploi pour plus d'information.



h. Si vous utilisez le protège-aiguille, appuyez sur le bouton d'éjection noir afin de libérer la partie protectrice de l'aiguille (figure 5d).

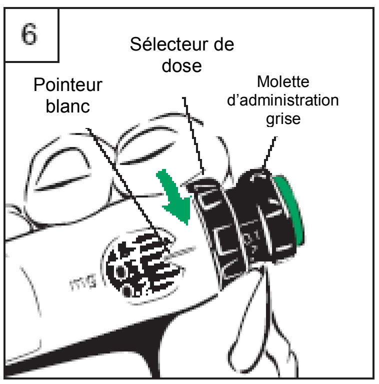


Étape 6. Réglage de la dose

- Utilisez le sélecteur de dose noir. Veillez à ne pas utiliser la molette d'administration grise en voulant sélectionner la dose.

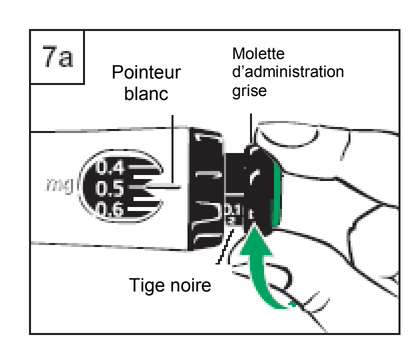
a. Tenez le sélecteur de dose noir de la façon illustrée à la figure 6.
b. Tournez le sélecteur de dose noir jusqu'à ce que la dose s'aligne avec le pointeur blanc. Le médecin ou l'infirmière vous aura indiqué votre dose.
c. Si vous avez dépassé votre dose avec le pointeur blanc, tournez simplement vers l'arrière le sélecteur de dose noir jusqu'à l'obtention de la bonne dose.
d. Lorsque vous avez réglé votre dose, ne la changez plus à moins d'avis contraire du médecin ou de l'infirmière.

Remarque : Si vous ne pouvez pas tourner le sélecteur de dose noir, appuyez sur le bouton d'injection vert jusqu'à ce qu'il s'arrête de cliquer. Puis sélectionnez votre dose en utilisant le sélecteur de dose (pour plus d'information, voir la liste de questions et de réponses ci-après).

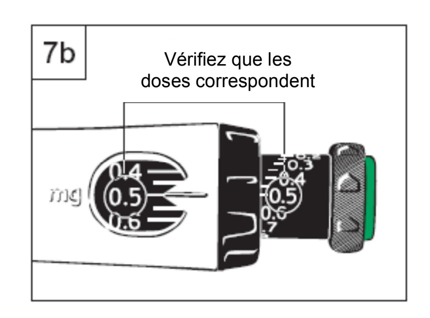


Étape 7. Prélèvement d'une dose

a. Tournez à fond la molette d'administration grise dans le sens de la flèche jusqu'à ce qu'elle cesse de cliquer (Figure 7a).
b. La dose sur la tige noire doit être alignée sur le pointeur blanc.

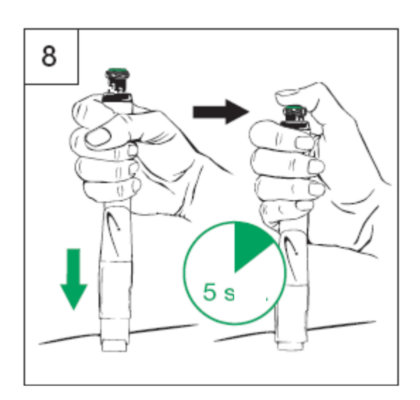


c. Vérifiez que la dose que vous avez prélevée, indiquée sur la tige noire, correspond à la dose que vous avez réglée dans la fenêtre d'affichage de la dose. La figure 7b illustre un exemple.
d. Si les doses ne correspondent pas, assurez-vous d'avoir tourné la molette grise dans le sens de la flèche jusqu'à ce qu'elle ne clique plus.



Étape 8. Injection de la dose

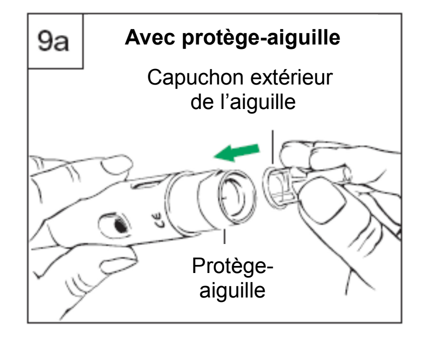
a. Préparez le point d'injection de la façon recommandée par votre médecin ou votre infirmière.
b. Maintenez le stylo sur le point d'injection.
c. Appuyez sur le stylo pour introduire l'aiguille dans la peau.
d. Avec le pouce, appuyez à fond sur le bouton d'injection vert jusqu'à ce qu'il cesse de cliquer (figure 8).
   - Comptez 5 secondes avant de retirer l'aiguille de la peau. Maintenez une légère pression sur le bouton avec le pouce pendant que vous comptez.
e. Enlevez le stylo en le retirant de la peau.



Étape 9. Retrait de l'aiguille. Rangement du stylo

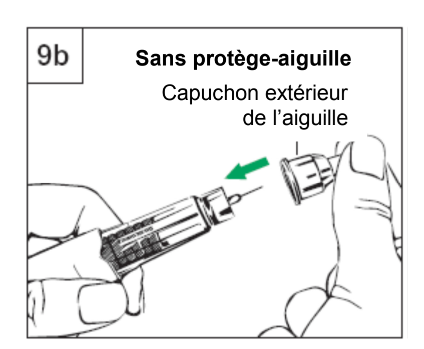
Étape 9a : avec le protège-aiguille

a. Insérez le capuchon extérieur de l'aiguille à l'intérieur de la partie protectrice de l'aiguille (figure 9a).
b. Utilisez le capuchon de l'aiguille pour pousser le protège-aiguille jusqu'à ce qu'il se verrouille.
c. Utilisez le capuchon de l'aiguille pour dévisser l'aiguille et jetez cette dernière dans un récipient approprié pour aiguilles usagées.
d. Laissez le protège-aiguille sur le stylo.
e. Placez le capuchon noir sur le protège-aiguille. Rangez le stylo au réfrigérateur.



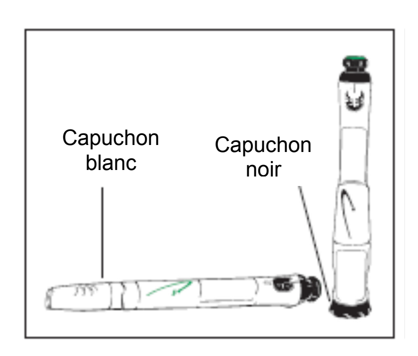
Étape 9b : sans le protège-aiguille

a. Ne touchez pas à l'aiguille.
b. Recouvrez soigneusement l'aiguille avec le capuchon extérieur de l'aiguille (figure 9b).
c. Utilisez le capuchon de l'aiguille pour dévisser l'aiguille et jetez cette dernière dans un récipient approprié pour aiguilles usagées.
d. Placez le capuchon blanc sur le stylo. Rangez le stylo au réfrigérateur.

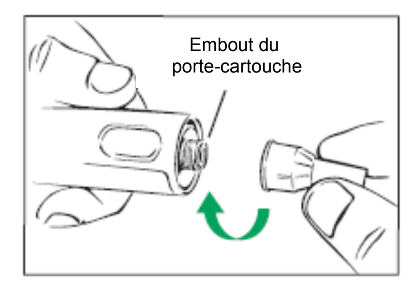


Utilisation habituelle du stylo GoQuick

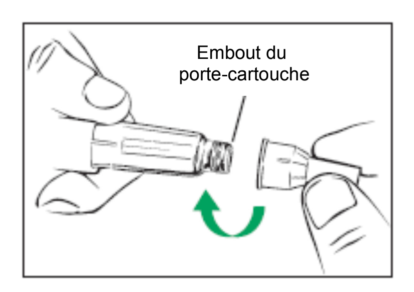
1. Retirez le capuchon noir du protège-aiguille ou le capuchon blanc du stylo.



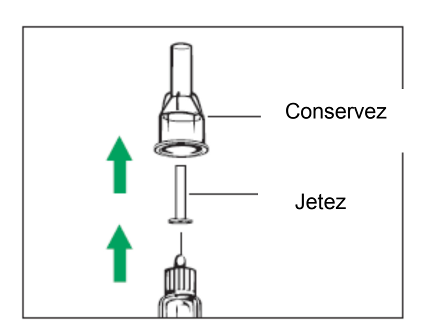
2. Fixez une nouvelle aiguille.
   - Avec le protège-aiguille :
     - Si la partie protectrice de l'aiguille se déplace, remettez-la en place.
     - Fixez une nouvelle aiguille sur l'embout du porte-cartouche.



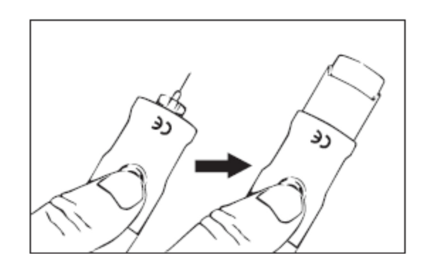
   - Sans le protège-aiguille :
     - Fixez une nouvelle aiguille sur l'embout du porte-cartouche.



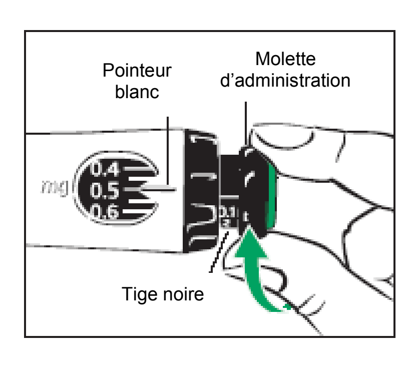
3. Retirez les capuchons de l'aiguille. Conservez le capuchon extérieur.



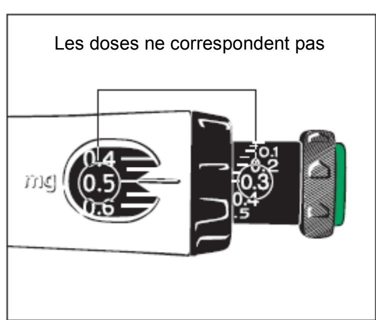
4. Si vous utilisez le protège-aiguille, appuyez sur le bouton d'éjection noir pour libérer la partie protectrice de l'aiguille.



5. Pour prélever la dose, tournez la molette d'administration grise jusqu'à ce qu'elle cesse de cliquer.

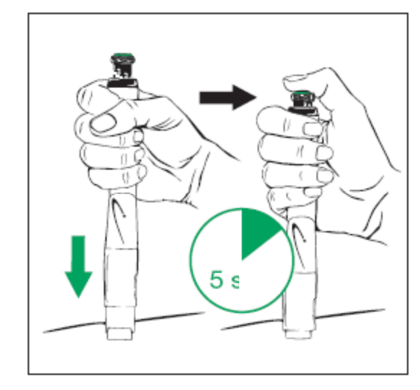


6. Vérifiez que la dose prélevée est identique à la dose que vous avez réglée dans la fenêtre d'affichage de la dose.
    - Si la dose prélevée est plus petite, c'est que le stylo ne contient pas une dose complète de GENOTROPIN.
    - Faites ce que le médecin ou l'infirmière vous a indiqué quand il ne reste pas une dose complète dans le stylo.



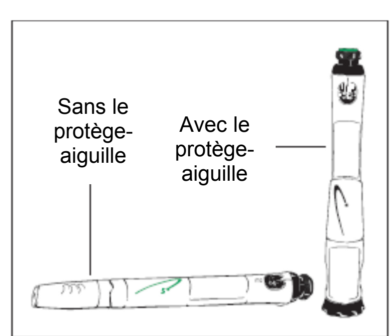
7. Préparez le point d'injection de la façon recommandée par votre médecin ou votre infirmière.

8. Injectez la dose.
    - Appuyez sur le stylo pour introduire l'aiguille dans la peau.
    - Appuyez à fond sur le bouton d'injection vert jusqu'à ce qu'il cesse de cliquer.
    - Comptez pendant 5 secondes avant de retirer l'aiguille de la peau. Maintenez une légère pression sur le bouton avec le pouce pendant que vous comptez.
    - Enlevez le stylo en le retirant de la peau.



9. Retirez l'aiguille.
    - Avec le protège-aiguille :
        - Utilisez le capuchon extérieur de l'aiguille pour pousser la partie protectrice de l'aiguille jusqu'à ce qu'elle se verrouille.
    - Sans le protège-aiguille :
        - Recouvrez soigneusement l'aiguille avec le capuchon extérieur de l'aiguille.

    - Utilisez le capuchon extérieur de l'aiguille pour dévisser l'aiguille. Jetez l'aiguille dans un récipient approprié pour aiguilles usagées.



10. Recouvrez le protège-aiguille ou le stylo et rangez le stylo au réfrigérateur.

COMPLÉMENT D'INFORMATION

Conservation

- Consultez le verso du feuillet pour les directives de conservation du stylo GoQuick.
- Après 4 semaines, jetez le stylo même s'il contient encore du médicament.
- Ne congelez pas le stylo GoQuick et ne l'exposez pas au gel.
- N'utilisez pas le stylo GoQuick après la date de péremption.

- Votre stylo doit être éliminé conformément à la règlementation en vigueur. Si vous ne savez pas comment procéder, demandez ce qu'il convient de faire à votre médecin ou à votre infirmière.

Utilisation

- Ne mélangez pas la poudre et le liquide s'il n'y a pas d'aiguille fixée au stylo.
- Veillez à ce qu'une aiguille ne soit pas fixée au stylo lorsque vous le rangez. Du liquide pourrait s'écouler du stylo, et des bulles d'air pourraient se former dans la cartouche. Retirez toujours l'aiguille et remettez le capuchon du stylo ou du protège-aiguille avant de ranger le stylo.
- Veillez à ne pas échapper votre stylo.
- Si vous échappez le stylo, vous devrez le réamorcer de la façon décrite à l'étape 5 (Amorce du stylo). Si un composant du stylo vous paraît abîmé ou cassé, n'utilisez pas le stylo. Communiquez avec votre médecin ou votre infirmière pour obtenir un autre stylo.
- Nettoyez le stylo et le protège-aiguille avec un chiffon humide. Ne mettez pas le stylo sous l'eau.

Aiguilles

- Utilisez toujours une nouvelle aiguille à chaque injection.
- Jetez toutes les aiguilles usagées dans un récipient approprié pour objets pointus ou tranchants. Éliminez les aiguilles conformément à la réglementation en vigueur. Si vous ne savez pas quoi en faire, renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre infirmière.
- Ne partagez ni votre stylo ni vos aiguilles avec qui que ce soit.

Généralités

- Les chiffres et les traits de mesure sur le porte-cartouche peuvent vous aider à estimer la quantité de GENOTROPIN restant dans le stylo.
- Dans le cadre de l'utilisation habituelle (étape 6), lorsque le stylo ne contient pas une dose complète de GENOTROPIN, la tige noire indique la quantité de GENOTROPIN restant dans le stylo.
- Les aveugles et les malvoyants ne doivent utiliser GoQuick qu'avec l'aide d'une personne sachant utiliser le stylo.
- Suivez les instructions de votre médecin ou de votre infirmière pour vous nettoyer les mains et la peau lorsque vous vous apprêtez à effectuer une injection.
- Ne jetez pas le protège-aiguille; pour le retirer du stylo, il vous suffit de le tourner. Gardez-le pour l'utiliser avec chaque nouveau stylo.
- Si vous avez des questions sur l'utilisation du stylo GoQuick, adressez-les à votre médecin ou à votre infirmière.

QUESTIONS ET RÉPONSES

Question	**Réponse**
Que faire si je vois plus d'une petite goutte de liquide sur l'aiguille après avoir fait l'injection?	À l'injection suivante, attendez 5 secondes complètes avant de retirer l'aiguille de la peau. Si vous voyez toujours du liquide après avoir retiré l'aiguille, laissez-la un peu plus longtemps la prochaine fois.
Y a-t-il un problème si je vois des bulles d'air dans la cartouche?	Non. Un peu d'air peut être présent dans la cartouche lors d'une utilisation normale.
Que faire si je vois du liquide s'écouler du stylo?	Assurez-vous d'avoir fixé correctement l'aiguille.
Que faire si le stylo que j'utilise n'a pas été conservé au réfrigérateur pendant la nuit?	Jetez le stylo et utilisez-en un nouveau.
Que faire si je ne peux pas tourner le sélecteur de dose noir?	Vous avez probablement tourné la molette d'administration grise par mégarde. Dans ce cas, le stylo verrouille le sélecteur de dose noir pour que la dose ne varie pas pendant l'injection.

	Pour déverrouiller le sélecteur de dose noir, appuyez sur le bouton d'injection vert jusqu'à ce qu'il s'arrête. Du liquide sortira de l'aiguille. Ensuite, réglez la dose voulue avec le sélecteur de dose noir.
Que faire si le médecin change ma dose une fois que j'ai commencé à utiliser un stylo?	Sélectionnez la nouvelle dose avec le sélecteur de dose noir.
Que faire si je m'injecte la mauvaise dose?	Appelez immédiatement votre médecin ou votre infirmière et suivez ses instructions.
Que faire si je n'arrive pas à amorcer le stylo (c'est-à-dire si je ne vois pas de liquide apparaître à l'étape 5 g)?	Appelez votre médecin ou votre infirmière et suivez ses instructions.
Quelles sont les doses pouvant être administrées par mon stylo?	Le stylo peut administrer des doses allant de 0,10 mg à 1,5 mg de GENOTROPIN. Chaque clic du sélecteur de dose noir modifie la dose par tranche de 0,05 mg.

GENOTROPIN[MD] GOQUICK[MC] 5.3

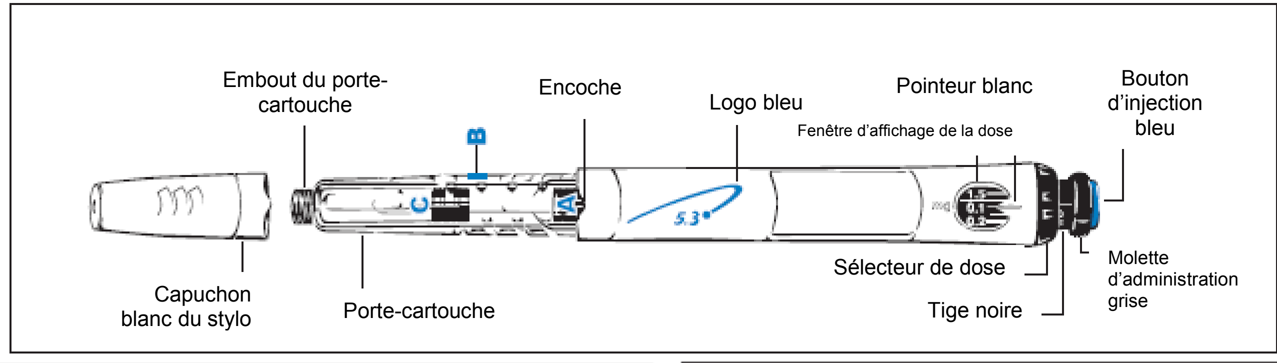
MODE D'EMPLOI

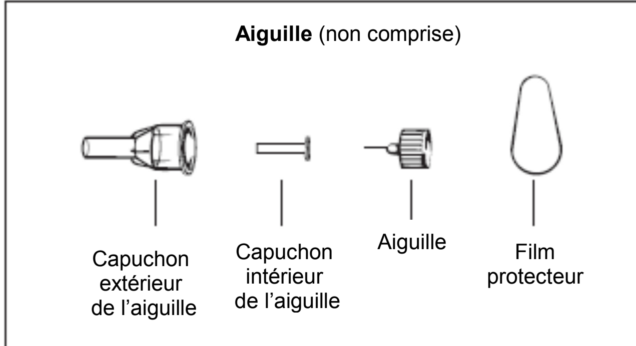
Information importante
Lisez attentivement les instructions qui suivent avant d'utiliser GoQuick.
Si vous avez des questions à propos de votre traitement par GENOTROPIN ou de la dose à utiliser, téléphonez à votre médecin ou à votre infirmière.

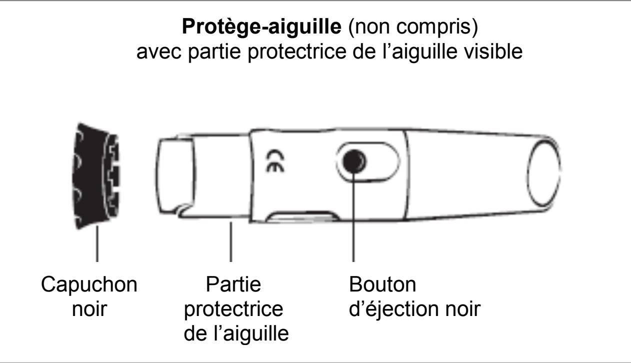
À propos de GoQuick
GoQuick est un stylo injecteur prérempli, multidose et jetable. Il contient 5,3 mg de somatropine. Après reconstitution, la concentration de somatropine est de 5,3 mg par mL. Le contenu des deux compartiments du stylo est mélangé une seule fois, lors de l'utilisation d'un nouveau stylo. Un même stylo peut être utilisé pendant un maximum de 28 jours après le mélange. Vous n'avez jamais besoin de changer de cartouche. Quand le stylo est vide, il suffit d'en utiliser un nouveau.

Le stylo contient un sélecteur de dose. La dose est réglée une seule fois sur un nouveau stylo. Le stylo délivre ensuite la même dose à chaque injection. Vous pouvez utiliser le stylo avec ou sans le protège-aiguille.

Avant d'utiliser GoQuick
- Demandez à votre médecin ou à votre infirmière de vous montrer comment procéder.
- Assurez-vous de connaître votre dose et les parties du stylo.
- Assurez-vous que votre stylo a un bouton d'injection bleu.
- Lavez-vous les mains.



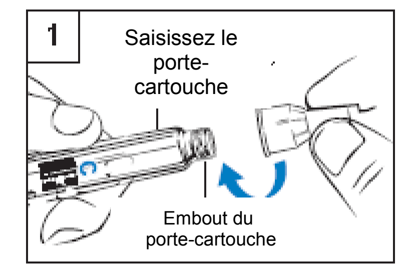




Réglage et utilisation d'un nouveau stylo GoQuick

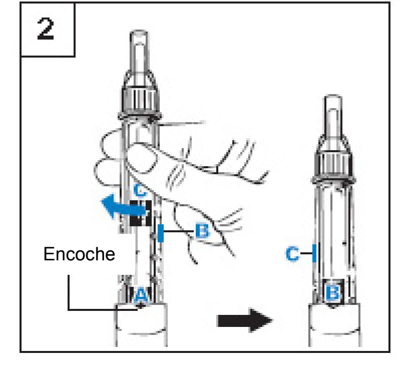
Étape 1. Fixation de l'aiguille

a. Retirez le capuchon blanc du stylo.
b. Retirez le film protecteur de l'aiguille neuve.
c. Saisissez fermement le porte-cartouche (figure 1).
d. Placez l'aiguille sur l'embout du porte-cartouche.
e. Vissez délicatement l'aiguille sur le stylo. Ne serrez pas trop.
f. Laissez les deux capuchons sur l'aiguille.



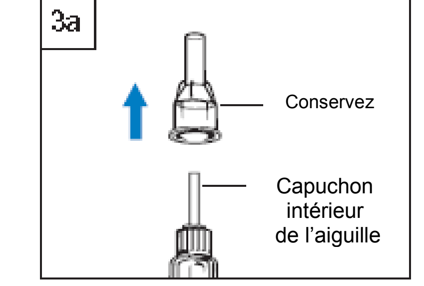
Étape 2. Mélange de GENOTROPIN

a. Tenez le stylo de sorte que l'aiguille pointe vers le haut et que la partie **A** soit face à vous (figure 2).
b. Tournez **fermement** le porte-cartouche dans le stylo jusqu'à ce que la partie **B** clique dans l'encoche.
   - Inclinez doucement le stylo d'un côté puis de l'autre. Ne le secouez pas. Les secousses pourraient endommager l'hormone de croissance.
c. Assurez-vous que le liquide dans la cartouche est clair. Toute la poudre doit être dissoute.
   - Si elle n'est pas dissoute, inclinez doucement le stylo d'un côté puis de l'autre plusieurs fois.
d. Examinez de nouveau le liquide. Assurez-vous qu'il est clair.
   - Si le liquide est clair, passez à l'étape 3.
   - Si le liquide est toujours trouble ou si vous voyez de la poudre, utilisez un nouveau stylo.

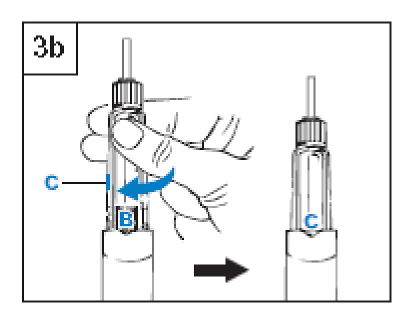


Étape 3.Élimination de l'air

a. Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille. Gardez-le afin de le remettre sur l'aiguille (figure 3a).
b. Laissez le capuchon intérieur de l'aiguille en place.

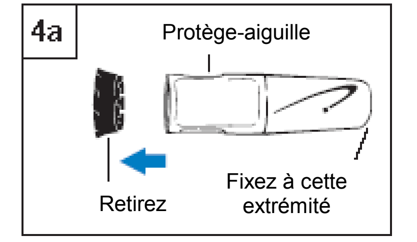


c. Tenez le stylo de sorte que l'aiguille pointe vers le haut (figure 3b).
d. Tapotez légèrement le porte-cartouche pour chasser l'air qui pourrait s'y trouver.
e. Tournez **fermement** le porte-cartouche dans le stylo jusqu'à ce que la partie **C** clique dans l'encoche.
   - Il se peut que du liquide apparaisse autour du capuchon intérieur de l'aiguille.



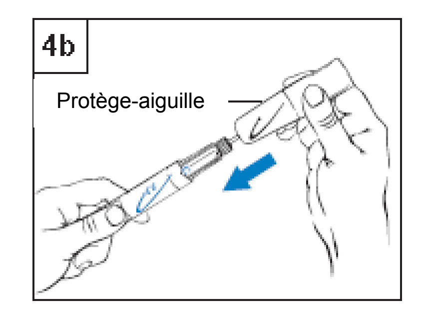
Étape 4. Fixation du protège-aiguille (optionnelle)

a. Retirez le capuchon noir du protège-aiguille (figure 4a).
   - Si la partie protectrice de l'aiguille se déplace, remettez-la en place sur le protège-aiguille jusqu'au déclic.



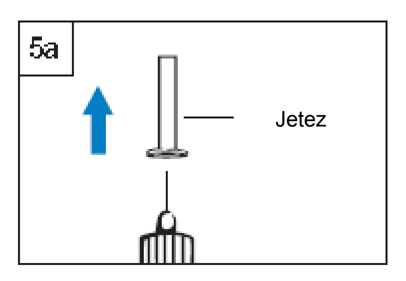
b. Tenez le stylo d'une main en dessous du logo bleu. De l'autre main, tenez le protège-aiguille en dessous de la partie protectrice de l'aiguille (figure 4b).

c. Alignez le logo noir du protège-aiguille avec le logo bleu du stylo. Poussez soigneusement le protège-aiguille sur le stylo jusqu'à ce qu'il soit inséré correctement.



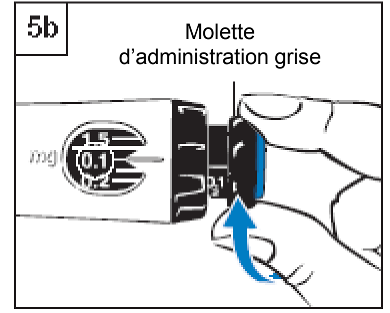
Étape 5. Amorce du stylo

a. Retirez le capuchon intérieur de l'aiguille. Jetez-le (figure 5a).



b. Vérifiez que « 0,1 mg » apparaît dans la fenêtre d'affichage de la dose.

c. Tournez à fond la molette d'administration grise dans le sens des flèches jusqu'à ce qu'elle s'arrête de cliquer (figure 5b).

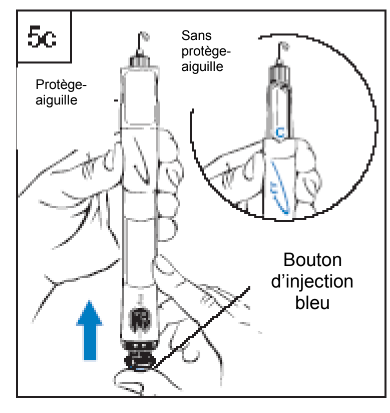


d. Tenez le stylo de sorte que l'aiguille pointe vers le haut (figure 5c avec et sans protège-aiguille).

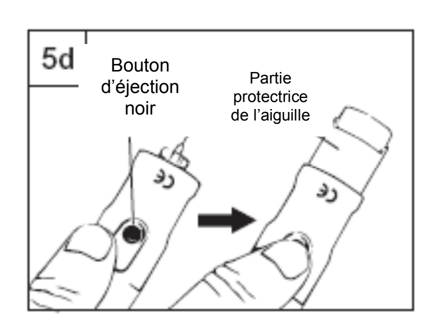
e. Appuyez sur le bouton d'injection bleu jusqu'à ce que du liquide apparaisse.

f. Si le liquide ne sort pas de l'aiguille à l'étape « e », répétez une ou deux fois les étapes « b » à « e » de cette section.

g. Si le liquide ne sort toujours pas, n'utilisez pas le stylo.
   - Consultez la liste de questions et réponses figurant à la fin de ce mode d'emploi pour plus d'information.



h. Si vous utilisez le protège-aiguille, appuyez sur le bouton d'éjection noir afin de libérer la partie protectrice de l'aiguille (figure 5d).



Étape 6. Réglage de la dose

- Utilisez le sélecteur de dose noir. Veillez à ne pas utiliser la molette d'administration grise en voulant sélectionner la dose.

e. Tenez le sélecteur de dose noir de la façon illustrée à la figure 6.

f. Tournez le sélecteur de dose noir jusqu'à ce que la dose s'aligne avec le pointeur blanc. Le médecin ou l'infirmière vous aura indiqué votre dose.

g. Si vous avez dépassé votre dose avec le pointeur blanc, tournez simplement vers l'arrière le sélecteur de dose noir jusqu'à l'obtention de la bonne dose.

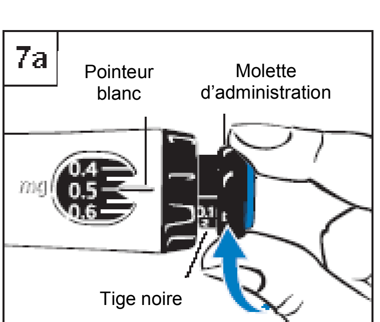
h. Lorsque vous avez réglé votre dose, ne la changez plus à moins d'avis contraire du médecin ou de l'infirmière.

Remarque : Si vous ne pouvez pas tourner le sélecteur de dose noir, appuyez sur le bouton d'injection bleu jusqu'à ce qu'il s'arrête de cliquer. Puis sélectionnez votre dose en utilisant le sélecteur de dose (pour plus d'information, voir la liste de questions et de réponses ci-après).

Étape 7. Prélèvement d'une dose

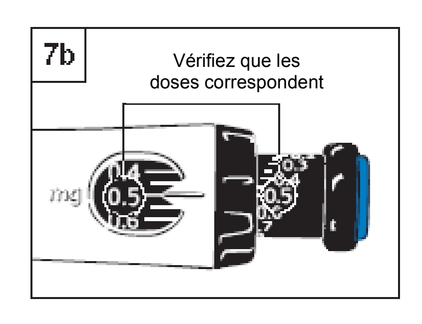
a. Tournez à fond la molette d'administration grise dans le sens de la flèche jusqu'à ce qu'elle cesse de cliquer (Figure 7a).

b. La dose sur la tige noire doit être alignée sur le pointeur blanc.

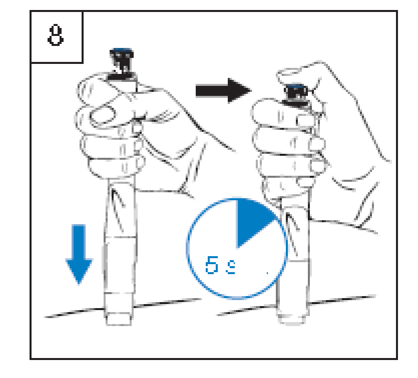


c. Vérifiez que la dose que vous avez prélevée, indiquée sur la tige noire, correspond à la dose que vous avez réglée dans la fenêtre d'affichage de la dose. La figure 7b illustre un exemple.

d. Si les doses ne correspondent pas, assurez-vous d'avoir tourné la molette grise dans le sens de la flèche jusqu'à ce qu'elle ne clique plus.



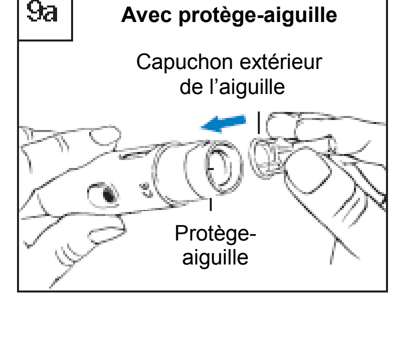
Étape 8. Injection de la dose



a. Préparez le point d'injection de la façon recommandée par votre médecin ou votre infirmière.
b. Maintenez le stylo sur le point d'injection.
c. Appuyez sur le stylo pour introduire l'aiguille dans la peau.
d. Avec le pouce, appuyez à fond sur le bouton d'injection bleu jusqu'à ce qu'il cesse de cliquer (figure 8).
   - Comptez 5 secondes avant de retirer l'aiguille de la peau. Maintenez une légère pression sur le bouton avec le pouce pendant que vous comptez.
e. Enlevez le stylo en le retirant de la peau.

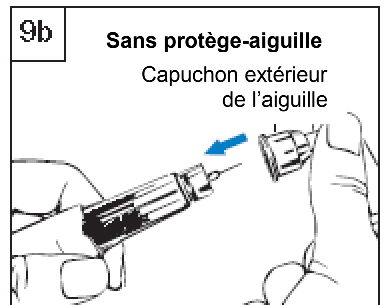
Étape 9. Retrait de l'aiguille. Rangement du stylo

Étape 9a : avec le protège-aiguille



a. Insérez le capuchon extérieur de l'aiguille à l'intérieur de la partie protectrice de l'aiguille (figure 9a).
b. Utilisez le capuchon de l'aiguille pour pousser le protège-aiguille jusqu'à ce qu'il se verrouille.
c. Utilisez le capuchon de l'aiguille pour dévisser l'aiguille et jetez cette dernière dans un récipient approprié pour aiguilles usagées.
d. Laissez le protège-aiguille sur le stylo.
e. Placez le capuchon noir sur le protège-aiguille. Rangez le stylo au réfrigérateur.

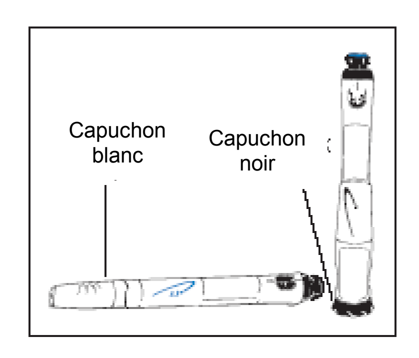
Étape 9b : sans le protège-aiguille



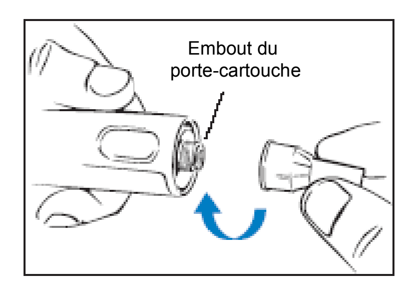
e. Ne touchez pas à l'aiguille.
f. Recouvrez soigneusement l'aiguille avec le capuchon extérieur de l'aiguille (figure 9b).
g. Utilisez le capuchon de l'aiguille pour dévisser l'aiguille et jetez cette dernière dans un récipient approprié pour aiguilles usagées.
h. Placez le capuchon blanc sur le stylo. Rangez le stylo au réfrigérateur.

Utilisation habituelle du stylo GoQuick

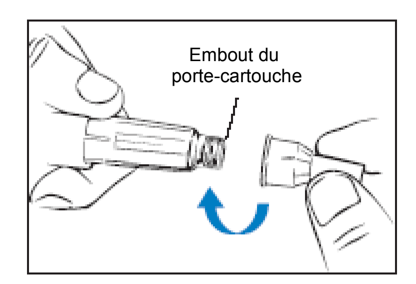
1. Retirez le capuchon noir du protège-aiguille ou le capuchon blanc du stylo.



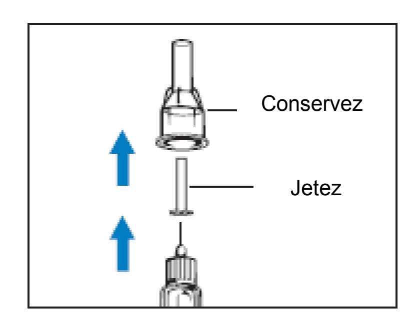
2. Fixez une nouvelle aiguille.
   - Avec le protège-aiguille :
     - Si la partie protectrice de l'aiguille se déplace, remettez-la en place.
     - Fixez une nouvelle aiguille sur l'embout du porte-cartouche.



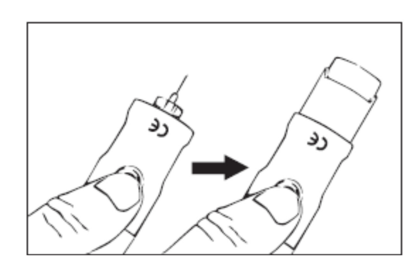
   - Sans le protège-aiguille :
     - Fixez une nouvelle aiguille sur l'embout du porte-cartouche.



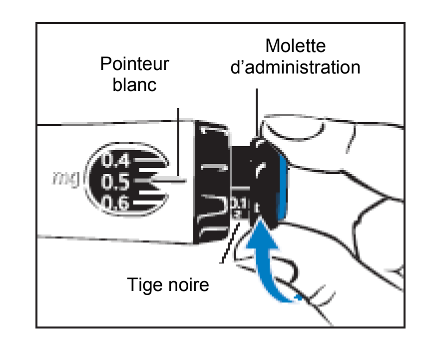
3. Retirez les capuchons de l'aiguille. Conservez le capuchon extérieur.



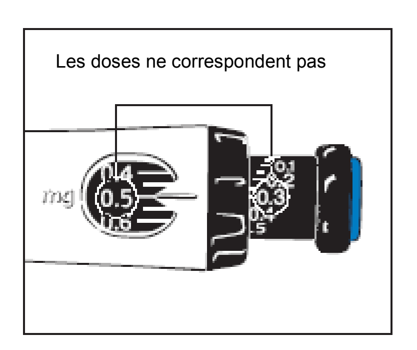
4. Si vous utilisez le protège-aiguille, appuyez sur le bouton d'éjection noir pour libérer la partie protectrice de l'aiguille.



5. Pour prélever la dose, tournez la molette d'administration grise jusqu'à ce qu'elle cesse de cliquer.

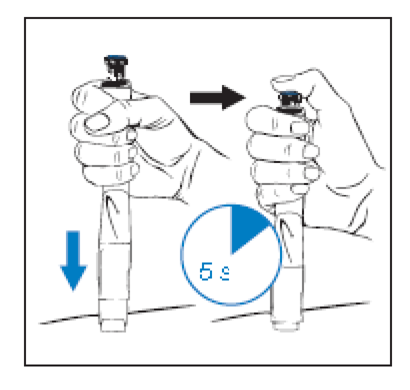


6. Vérifiez que la dose prélevée est identique à la dose que vous avez réglée dans la fenêtre d'affichage de la dose.
    - Si la dose prélevée est plus petite, c'est que le stylo ne contient pas une dose complète de GENOTROPIN.
    - Faites ce que le médecin ou l'infirmière vous a indiqué quand il ne reste pas une dose complète dans le stylo.



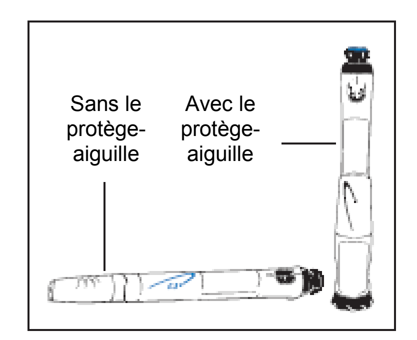
7. Préparez le point d'injection de la façon recommandée par votre médecin ou votre infirmière.

8. Injectez la dose.
    - Appuyez sur le stylo pour introduire l'aiguille dans la peau.
    - Appuyez à fond sur le bouton d'injection bleu jusqu'à ce qu'il cesse de cliquer.
    - Comptez pendant 5 secondes avant de retirer l'aiguille de la peau. Maintenez une légère pression sur le bouton avec le pouce pendant que vous comptez.
    - Enlevez le stylo en le retirant de la peau.



9. Retirez l'aiguille.
    - Avec le protège-aiguille :
        - Utilisez le capuchon extérieur de l'aiguille pour pousser la partie protectrice de l'aiguille jusqu'à ce qu'elle se verrouille.
    - Sans le protège-aiguille :
        - Recouvrez soigneusement l'aiguille avec le capuchon extérieur de l'aiguille.

    - Utilisez le capuchon extérieur de l'aiguille pour dévisser l'aiguille. Jetez l'aiguille dans un récipient approprié pour aiguilles usagées.



10. Recouvrez le protège-aiguille ou le stylo et rangez le stylo au réfrigérateur.

COMPLÉMENT D'INFORMATION

Conservation

- Consultez le verso du feuillet pour les directives de conservation du stylo GoQuick.
- Après 4 semaines, jetez le stylo même s'il contient encore du médicament.
- Ne congelez pas le stylo GoQuick et ne l'exposez pas au gel.
- N'utilisez pas le stylo GoQuick après la date de péremption.
- Votre stylo doit être éliminé conformément à la règlementation en vigueur. Si vous ne savez pas comment procéder, demandez ce qu'il convient de faire à votre médecin ou à votre infirmière.

Utilisation

- Ne mélangez pas la poudre et le liquide s'il n'y a pas d'aiguille fixée au stylo.
- Veillez à ce qu'une aiguille ne soit pas fixée au stylo lorsque vous le rangez. Du liquide pourrait s'écouler du stylo, et des bulles d'air pourraient se former dans la cartouche. Retirez toujours l'aiguille et remettez le capuchon du stylo ou du protège-aiguille avant de ranger le stylo.
- Veillez à ne pas échapper votre stylo.

- Si vous échappez le stylo, vous devrez le réamorcer de la façon décrite à l'étape 5 (Amorce du stylo). Si un composant du stylo vous paraît abîmé ou cassé, n'utilisez pas le stylo. Communiquez avec votre médecin ou votre infirmière pour obtenir un autre stylo.
- Nettoyez le stylo et le protège-aiguille avec un chiffon humide. Ne mettez pas le stylo sous l'eau.

Aiguilles

- Utilisez toujours une nouvelle aiguille à chaque injection.
- Jetez toutes les aiguilles usagées dans un récipient approprié pour objets pointus ou tranchants. Éliminez les aiguilles conformément à la réglementation en vigueur. Si vous ne savez pas quoi en faire, renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre infirmière.
- Ne partagez ni votre stylo ni vos aiguilles avec qui que ce soit.

Généralités

- Les chiffres et les traits de mesure sur le porte-cartouche peuvent vous aider à estimer la quantité de GENOTROPIN restant dans le stylo.
- Dans le cadre de l'utilisation habituelle (étape 6), lorsque le stylo ne contient pas une dose complète de GENOTROPIN, la tige noire indique la quantité de GENOTROPIN restant dans le stylo.
- Les aveugles et les malvoyants ne doivent utiliser GoQuick qu'avec l'aide d'une personne sachant utiliser le stylo.
- Suivez les instructions de votre médecin ou de votre infirmière pour vous nettoyer les mains et la peau lorsque vous vous apprêtez à effectuer une injection.
- Ne jetez pas le protège-aiguille; pour le retirer du stylo, il vous suffit de le tourner. Gardez-le pour l'utiliser avec chaque nouveau stylo.
- Si vous avez des questions sur l'utilisation du stylo GoQuick, adressez-les à votre médecin ou à votre infirmière.

QUESTIONS ET RÉPONSES

Question	**Réponse**
Que faire si je vois plus d'une petite goutte de liquide sur l'aiguille après avoir fait l'injection?	À l'injection suivante, attendez 5 secondes complètes avant de retirer l'aiguille de la peau. Si vous voyez toujours du liquide après avoir retiré l'aiguille, laissez-la un peu plus longtemps la prochaine fois.
Y a-t-il un problème si je vois des bulles d'air dans la cartouche?	Non. Un peu d'air peut être présent dans la cartouche lors d'une utilisation normale.
Que faire si je vois du liquide s'écouler du stylo?	Assurez-vous d'avoir fixé correctement l'aiguille.
Que faire si le stylo que j'utilise n'a pas été conservé au réfrigérateur pendant la nuit?	Jetez le stylo et utilisez-en un nouveau.
Que faire si je ne peux pas tourner le sélecteur de dose noir?	Vous avez probablement tourné la molette d'administration grise par mégarde. Dans ce cas, le stylo verrouille le sélecteur de dose noir pour que la dose ne varie pas pendant l'injection. Pour déverrouiller le sélecteur de dose noir, appuyez sur le bouton d'injection bleu jusqu'à ce qu'il s'arrête. Du liquide sortira de l'aiguille. Ensuite, réglez la dose voulue avec le sélecteur de dose noir.
Que faire si le médecin change ma dose une fois que j'ai commencé à utiliser un stylo?	Sélectionnez la nouvelle dose avec le sélecteur de dose noir.
Que faire si je m'injecte la mauvaise dose?	Appelez immédiatement votre médecin ou votre infirmière et suivez ses instructions.

Que faire si je n'arrive pas à amorcer le stylo (c'est-à-dire si je ne vois pas de liquide apparaître à l'étape 5 g)?	Appelez votre médecin ou votre infirmière et suivez ses instructions.
Quelles sont les doses pouvant être administrées par mon stylo?	Le stylo peut administrer des doses allant de 0,10 mg à 1,5 mg de GENOTROPIN. Chaque clic du sélecteur de dose noir modifie la dose par tranche de 0,05 mg.

GENOTROPIN^{MD} GOQUICK^{MC} 12

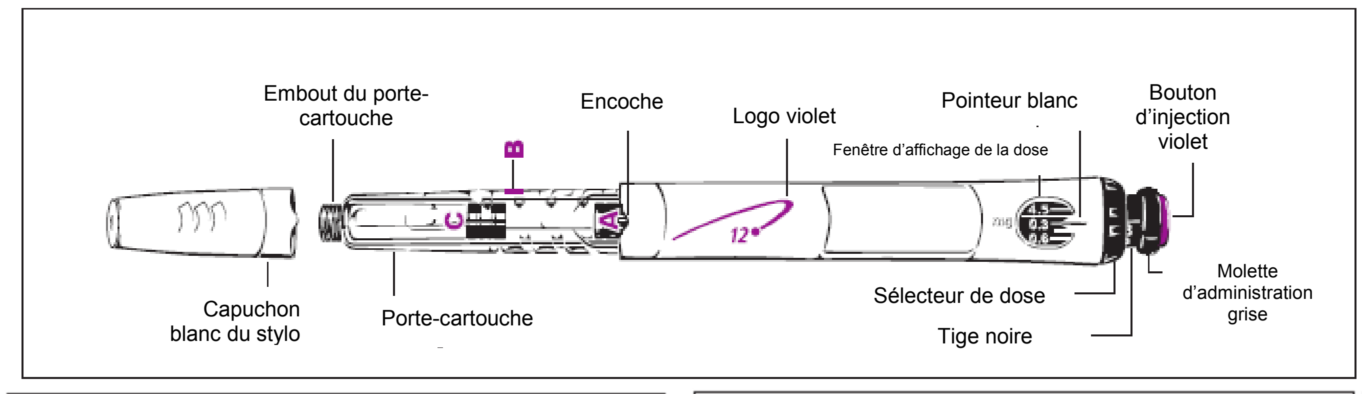
MODE D'EMPLOI

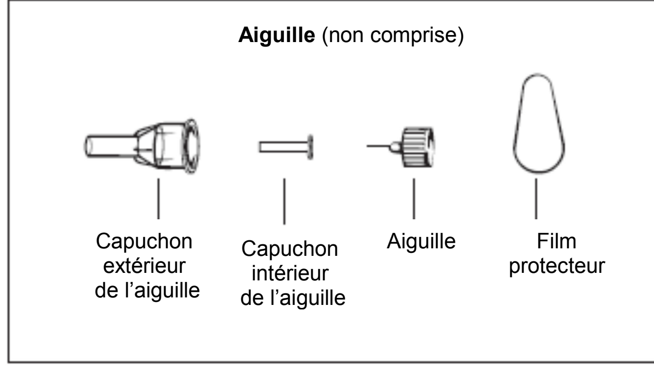
Information importante
Lisez attentivement les instructions qui suivent avant d'utiliser GoQuick.
Si vous avez des questions à propos de votre traitement par GENOTROPIN ou de la dose à utiliser, téléphonez à votre médecin ou à votre infirmière.

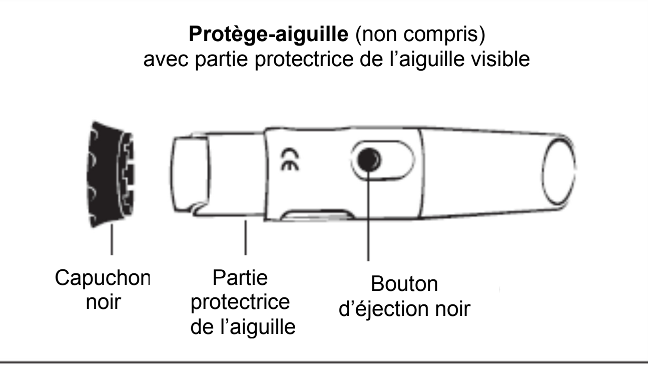
À propos de GoQuick
GoQuick est un stylo injecteur prérempli, multidose et jetable. Il contient 12 mg de somatropine. Après reconstitution, la concentration de somatropine est de 12 mg par mL. Le contenu des deux compartiments du stylo est mélangé une seule fois, lors de l'utilisation d'un nouveau stylo. Un même stylo peut être utilisé pendant un maximum de 28 jours après le mélange. Vous n'avez jamais besoin de changer de cartouche. Quand le stylo est vide, il suffit d'en utiliser un nouveau.

Le stylo contient un sélecteur de dose. La dose est réglée une seule fois sur un nouveau stylo. Le stylo délivre ensuite la même dose à chaque injection. Vous pouvez utiliser le stylo avec ou sans le protège-aiguille.

Avant d'utiliser GoQuick
- Demandez à votre médecin ou à votre infirmière de vous montrer comment procéder.
- Assurez-vous de connaître votre dose et les parties du stylo.
- Assurez-vous que votre stylo a un bouton d'injection violet.
- Lavez-vous les mains.



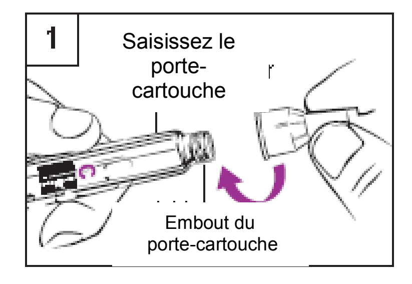




Réglage et utilisation d'un nouveau stylo GoQuick

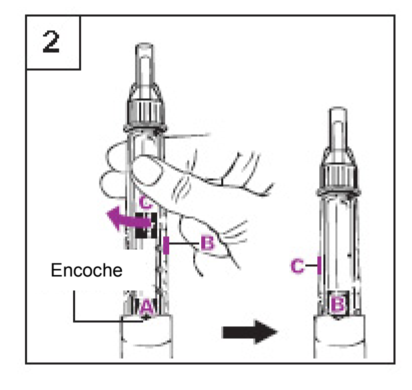
Étape 1. Fixation de l'aiguille

a. Retirez le capuchon blanc du stylo.
b. Retirez le film protecteur de l'aiguille neuve.
c. Saisissez fermement le porte-cartouche (figure 1).
d. Placez l'aiguille sur l'embout du porte-cartouche.
e. Vissez délicatement l'aiguille sur le stylo. Ne serrez pas trop.
f. Laissez les deux capuchons sur l'aiguille.



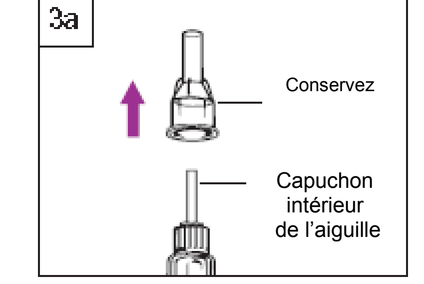
Étape 2. Mélange de GENOTROPIN

a. Tenez le stylo de sorte que l'aiguille pointe vers le haut et que la partie **A** soit face à vous (figure 2).
b. Tournez **fermement** le porte-cartouche dans le stylo jusqu'à ce que la partie **B** clique dans l'encoche.
   - Inclinez doucement le stylo d'un côté puis de l'autre. Ne le secouez pas. Les secousses pourraient endommager l'hormone de croissance.
c. Assurez-vous que le liquide dans la cartouche est clair. Toute la poudre doit être dissoute.
   - Si elle n'est pas dissoute, inclinez doucement le stylo d'un côté puis de l'autre plusieurs fois.
d. Examinez de nouveau le liquide. Assurez-vous qu'il est clair.
   - Si le liquide est clair, passez à l'étape 3.
   - Si le liquide est toujours trouble ou si vous voyez de la poudre, utilisez un nouveau stylo.

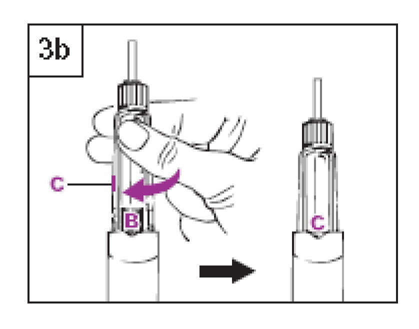


Étape 3.Élimination de l'air

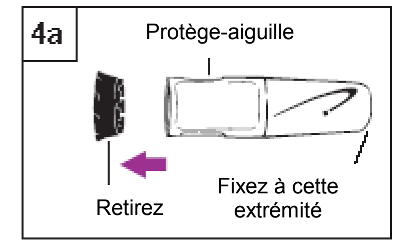
a. Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille. Gardez-le afin de le remettre sur l'aiguille (figure 3a).
b. Laissez le capuchon intérieur de l'aiguille en place.



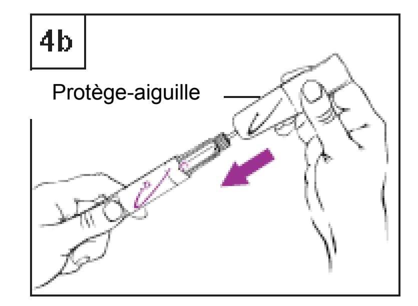
c. Tenez le stylo de sorte que l'aiguille pointe vers le haut (figure 3b).
d. Tapotez légèrement le porte-cartouche pour chasser l'air qui pourrait s'y trouver.
e. Tournez **fermement** le porte-cartouche dans le stylo jusqu'à ce que la partie **C** clique dans l'encoche.
   - Il se peut que du liquide apparaisse autour du capuchon intérieur de l'aiguille.



Étape 4. Fixation du protège-aiguille (optionnelle)

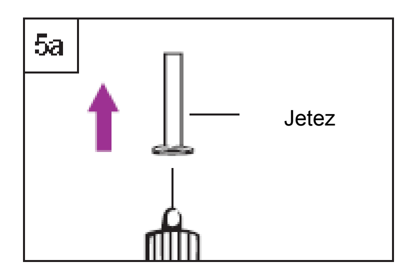


a. Retirez le capuchon noir du protège-aiguille (figure 4a).
   - Si la partie protectrice de l'aiguille se déplace, remettez-la en place sur le protège-aiguille jusqu'au déclic.

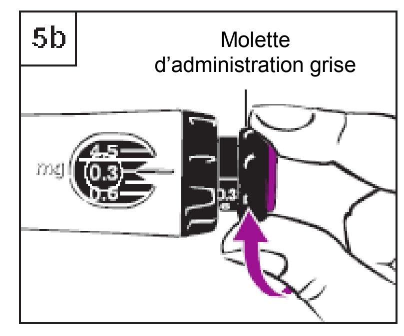


b. Tenez le stylo d'une main en dessous du logo violet. De l'autre main, tenez le protège-aiguille en dessous de la partie protectrice de l'aiguille (figure 4b).
c. Alignez le logo noir du protège-aiguille avec le logo violet du stylo. Poussez soigneusement le protège-aiguille sur le stylo jusqu'à ce qu'il soit inséré correctement.

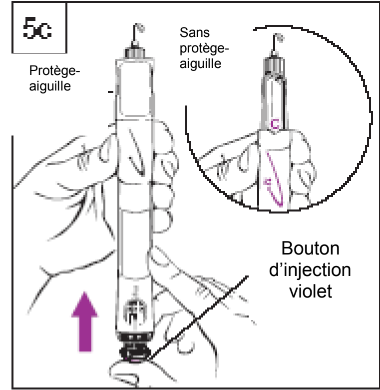
Étape 5. Amorce du stylo



a. Retirez le capuchon intérieur de l'aiguille. Jetez-le (figure 5a).

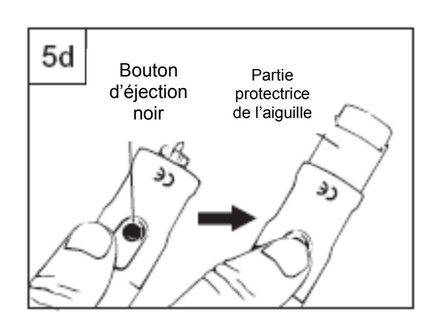


b. Vérifiez que « 0,3 mg » apparaît dans la fenêtre d'affichage de la dose.
c. Tournez à fond la molette d'administration grise dans le sens des flèches jusqu'à ce qu'elle s'arrête de cliquer (figure 5b).



d. Tenez le stylo de sorte que l'aiguille pointe vers le haut (figure 5c avec et sans protège-aiguille).
e. Appuyez sur le bouton d'injection violet jusqu'à ce que du liquide apparaisse.
f. Si le liquide ne sort pas de l'aiguille à l'étape « e », répétez une ou deux fois les étapes « b » à « e » de cette section.
g. Si le liquide ne sort toujours pas, n'utilisez pas le stylo.
   - Consultez la liste de questions et réponses figurant à la fin de ce mode d'emploi pour plus d'information.

h. Si vous utilisez le protège-aiguille, appuyez sur le bouton d'éjection noir afin de libérer la partie protectrice de l'aiguille (figure 5d).



Étape 6. Réglage de la dose

- Utilisez le sélecteur de dose noir. Veillez à ne pas utiliser la molette d'administration grise en voulant sélectionner la dose.

a. Tenez le sélecteur de dose noir de la façon illustrée à la figure 6.

b. Tournez le sélecteur de dose noir jusqu'à ce que la dose s'aligne avec le pointeur blanc. Le médecin ou l'infirmière vous aura indiqué votre dose.

c. Si vous avez dépassé votre dose avec le pointeur blanc, tournez simplement vers l'arrière le sélecteur de dose noir jusqu'à l'obtention de la bonne dose.

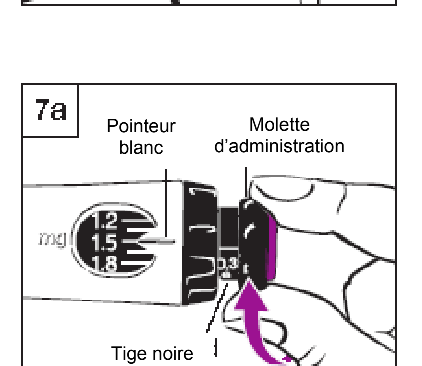
d. Lorsque vous avez réglé votre dose, ne la changez plus à moins d'avis contraire du médecin ou de l'infirmière.

Remarque : Si vous ne pouvez pas tourner le sélecteur de dose noir, appuyez sur le bouton d'injection violet jusqu'à ce qu'il s'arrête de cliquer. Puis sélectionnez votre dose en utilisant le sélecteur de dose (pour plus d'information, voir la liste de questions et de réponses ci-après).

Étape 7. Prélèvement d'une dose

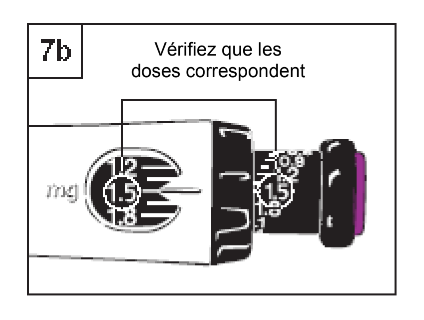
a. Tournez à fond la molette d'administration grise dans le sens de la flèche jusqu'à ce qu'elle cesse de cliquer (Figure 7a).

b. La dose sur la tige noire doit être alignée sur le pointeur blanc.

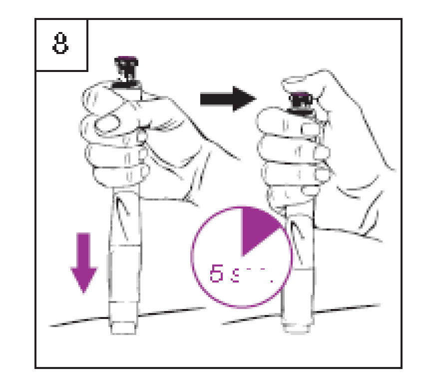


c. Vérifiez que la dose que vous avez prélevée, indiquée sur la tige noire, correspond à la dose que vous avez réglée dans la fenêtre d'affichage de la dose. La figure 7b illustre un exemple.

d. Si les doses ne correspondent pas, assurez-vous d'avoir tourné la molette grise dans le sens de la flèche jusqu'à ce qu'elle ne clique plus.



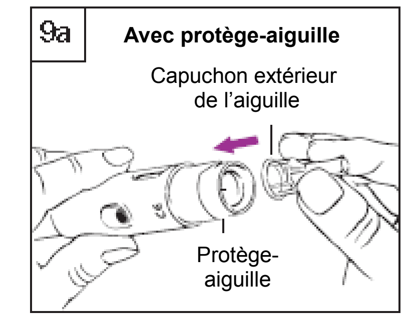
Étape 8. Injection de la dose



a. Préparez le point d'injection de la façon recommandée par votre médecin ou votre infirmière.
b. Maintenez le stylo sur le point d'injection.
c. Appuyez sur le stylo pour introduire l'aiguille dans la peau.
d. Avec le pouce, appuyez à fond sur le bouton d'injection violet jusqu'à ce qu'il cesse de cliquer (figure 8).
   - Comptez 5 secondes avant de retirer l'aiguille de la peau. Maintenez une légère pression sur le bouton avec le pouce pendant que vous comptez.
e. Enlevez le stylo en le retirant de la peau.

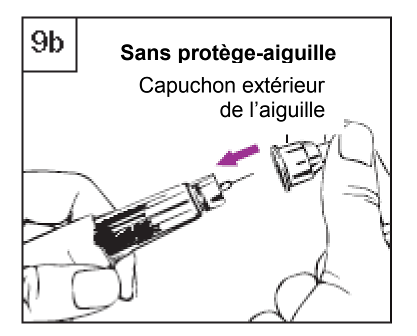
Étape 9. Retrait de l'aiguille. Rangement du stylo

Étape 9a : avec le protège-aiguille



a. Insérez le capuchon extérieur de l'aiguille à l'intérieur de la partie protectrice de l'aiguille (figure 9a).
b. Utilisez le capuchon de l'aiguille pour pousser le protège-aiguille jusqu'à ce qu'il se verrouille.
c. Utilisez le capuchon de l'aiguille pour dévisser l'aiguille et jetez cette dernière dans un récipient approprié pour aiguilles usagées.
d. Laissez le protège-aiguille sur le stylo.
e. Placez le capuchon noir sur le protège-aiguille. Rangez le stylo au réfrigérateur.

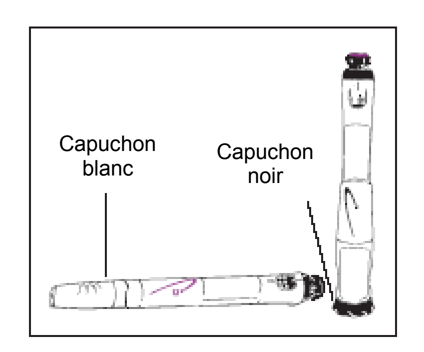
Étape 9b : sans le protège-aiguille



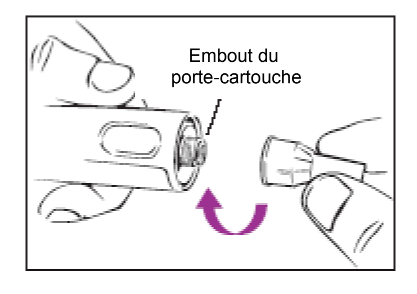
a. Ne touchez pas à l'aiguille.
b. Recouvrez soigneusement l'aiguille avec le capuchon extérieur de l'aiguille (figure 9b).
c. Utilisez le capuchon de l'aiguille pour dévisser l'aiguille et jetez cette dernière dans un récipient approprié pour aiguilles usagées.
d. Placez le capuchon blanc sur le stylo. Rangez le stylo au réfrigérateur.

Utilisation habituelle du stylo GoQuick

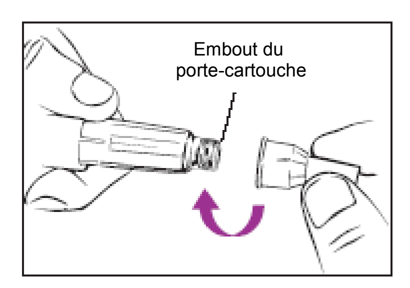
1. Retirez le capuchon noir du protège-aiguille ou le capuchon blanc du stylo.



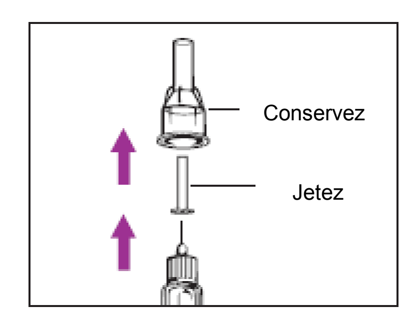
2. Fixez une nouvelle aiguille.
   - Avec le protège-aiguille :
     - Si la partie protectrice de l'aiguille se déplace, remettez-la en place.
     - Fixez une nouvelle aiguille sur l'embout du porte-cartouche.



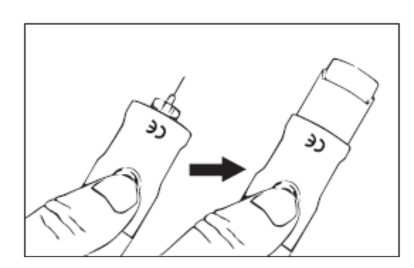
   - Sans le protège-aiguille :
     - Fixez une nouvelle aiguille sur l'embout du porte-cartouche.



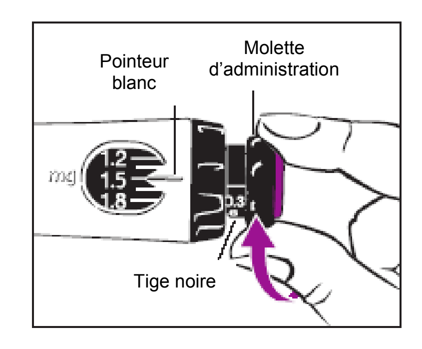
3. Retirez les capuchons de l'aiguille. Conservez le capuchon extérieur.



4. Si vous utilisez le protège-aiguille, appuyez sur le bouton d'éjection noir pour libérer la partie protectrice de l'aiguille.



5. Pour prélever la dose, tournez la molette d'administration grise jusqu'à ce qu'elle cesse de cliquer.

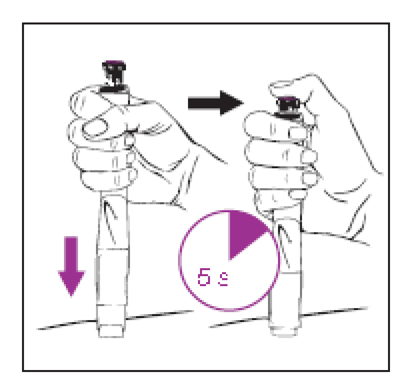


6. Vérifiez que la dose prélevée est identique à la dose que vous avez réglée dans la fenêtre d'affichage de la dose.
    - Si la dose prélevée est plus petite, c'est que le stylo ne contient pas une dose complète de GENOTROPIN.
    - Faites ce que le médecin ou l'infirmière vous a indiqué quand il ne reste pas une dose complète dans le stylo.

Les doses ne correspondent pas

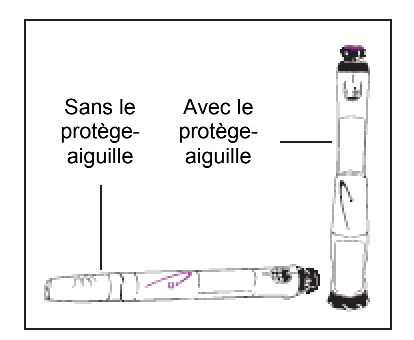
7. Préparez le point d'injection de la façon recommandée par votre médecin ou votre infirmière.

8. Injectez la dose.
    - Appuyez sur le stylo pour introduire l'aiguille dans la peau.
    - Appuyez à fond sur le bouton d'injection violet jusqu'à ce qu'il cesse de cliquer.
    - Comptez pendant 5 secondes avant de retirer l'aiguille de la peau. Maintenez une légère pression sur le bouton avec le pouce pendant que vous comptez.
    - Enlevez le stylo en le retirant de la peau.



9. Retirez l'aiguille.
    - Avec le protège-aiguille :
        - Utilisez le capuchon extérieur de l'aiguille pour pousser la partie protectrice de l'aiguille jusqu'à ce qu'elle se verrouille.
    - Sans le protège-aiguille :
        - Recouvrez soigneusement l'aiguille avec le capuchon extérieur de l'aiguille.

    - Utilisez le capuchon extérieur de l'aiguille pour dévisser l'aiguille. Jetez l'aiguille dans un récipient approprié pour aiguilles usagées.



10. Recouvrez le protège-aiguille ou le stylo et rangez le stylo au réfrigérateur.

COMPLÉMENT D'INFORMATION

Conservation

- Consultez le verso du feuillet pour les directives de conservation du stylo GoQuick.
- Après 4 semaines, jetez le stylo même s'il contient encore du médicament.
- Ne congelez pas le stylo GoQuick et ne l'exposez pas au gel.
- N'utilisez pas le stylo GoQuick après la date de péremption.
- Votre stylo doit être éliminé conformément à la règlementation en vigueur. Si vous ne savez pas comment procéder, demandez ce qu'il convient de faire à votre médecin ou à votre infirmière.

Utilisation

- Ne mélangez pas la poudre et le liquide s'il n'y a pas d'aiguille fixée au stylo.
- Veillez à ce qu'une aiguille ne soit pas fixée au stylo lorsque vous le rangez. Du liquide pourrait s'écouler du stylo, et des bulles d'air pourraient se former dans la cartouche. Retirez toujours l'aiguille et remettez le capuchon du stylo ou du protège-aiguille avant de ranger le stylo.
- Veillez à ne pas échapper votre stylo.

- Si vous échappez le stylo, vous devrez le réamorcer de la façon décrite à l'étape 5 (Amorce du stylo). Si un composant du stylo vous paraît abîmé ou cassé, n'utilisez pas le stylo. Communiquez avec votre médecin ou votre infirmière pour obtenir un autre stylo.
- Nettoyez le stylo et le protège-aiguille avec un chiffon humide. Ne mettez pas le stylo sous l'eau.

Aiguilles

- Utilisez toujours une nouvelle aiguille à chaque injection.
- Jetez toutes les aiguilles usagées dans un récipient approprié pour objets pointus ou tranchants. Éliminez les aiguilles conformément à la réglementation en vigueur. Si vous ne savez pas quoi en faire, renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre infirmière.
- Ne partagez ni votre stylo ni vos aiguilles avec qui que ce soit.

Généralités

- Les chiffres et les traits de mesure sur le porte-cartouche peuvent vous aider à estimer la quantité de GENOTROPIN restant dans le stylo.
- Dans le cadre de l'utilisation habituelle (étape 6), lorsque le stylo ne contient pas une dose complète de GENOTROPIN, la tige noire indique la quantité de GENOTROPIN restant dans le stylo.
- Les aveugles et les malvoyants ne doivent utiliser GoQuick qu'avec l'aide d'une personne sachant utiliser le stylo.
- Suivez les instructions de votre médecin ou de votre infirmière pour vous nettoyer les mains et la peau lorsque vous vous apprêtez à effectuer une injection.
- Ne jetez pas le protège-aiguille; pour le retirer du stylo, il vous suffit de le tourner. Gardez-le pour l'utiliser avec chaque nouveau stylo.
- Si vous avez des questions sur l'utilisation du stylo GoQuick, adressez-les à votre médecin ou à votre infirmière.

QUESTIONS ET RÉPONSES

Question	Réponse
Que faire si je vois plus d'une petite goutte de liquide sur l'aiguille après avoir fait l'injection?	À l'injection suivante, attendez 5 secondes complètes avant de retirer l'aiguille de la peau. Si vous voyez toujours du liquide après avoir retiré l'aiguille, laissez-la un peu plus longtemps la prochaine fois.
Y a-t-il un problème si je vois des bulles d'air dans la cartouche?	Non. Un peu d'air peut être présent dans la cartouche lors d'une utilisation normale.
Que faire si je vois du liquide s'écouler du stylo?	Assurez-vous d'avoir fixé correctement l'aiguille.
Que faire si le stylo que j'utilise n'a pas été conservé au réfrigérateur pendant la nuit?	Jetez le stylo et utilisez-en un nouveau.
Que faire si je ne peux pas tourner le sélecteur de dose noir?	Vous avez probablement tourné la molette d'administration grise par mégarde. Dans ce cas, le stylo verrouille le sélecteur de dose noir pour que la dose ne varie pas pendant l'injection. Pour déverrouiller le sélecteur de dose noir, appuyez sur le bouton d'injection violet jusqu'à ce qu'il s'arrête. Du liquide sortira de l'aiguille. Ensuite, réglez la dose voulue avec le sélecteur de dose noir.
Que faire si le médecin change ma dose une fois que j'ai commencé à utiliser un stylo?	Sélectionnez la nouvelle dose avec le sélecteur de dose noir.
Que faire si je m'injecte la mauvaise dose?	Appelez immédiatement votre médecin ou votre infirmière et suivez ses instructions.

Que faire si je n'arrive pas à amorcer le stylo (c'est-à-dire si je ne vois pas de liquide apparaître à l'étape 5 g)?	Appelez votre médecin ou votre infirmière et suivez ses instructions.
Quelles sont les doses pouvant être administrées par mon stylo?	Le stylo peut administrer des doses allant de 0,30 mg à 4,5 mg de GENOTROPIN. Chaque clic du sélecteur de dose noir modifie la dose par tranche de 0,15 mg.